Enfermería 21

farmacología en enfermería

Piedad Pradillo García

DAE
DIFUSIÓN AVANCES DE ENFERMERÍA

Enfermería 21

La Enfermería viva

Directora de proyectos editoriales: María Paz Mompart García

© Difusión Avances de Enfermería (DAE)

Obra: Colección Enfermería S21
Volumen: Farmacología en enfermería
Primera edición: año 2003
Segunda edición: año 2009
Autora: Piedad Pradillo García
Responsable de ediciones: Elena Acebes Seisdedos
Coordinadora del volumen: Cristina Graván Fernández
ISBN de la obra completa: 978-84-931330-1-6
ISBN del volumen: 978-84-95626-79-0
Depósito legal: M-26742-2008
Diseño: Sanson y Dalila, S.L.
Maquetación: Sanson y Dalila, S.L.
Ilustración: David Menéndez González

Impreso en España sobre papel 100% ecológico blanqueado con productos libres de cloro

Prohibida la reproducción total o parcial de la obra. Ninguna parte o elemento del presente libro puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso explícito de los titulares del copyright.

Ediciones DAE (Grupo Paradigma)
www.enfermeria21.com

Enfermería 21

farmacología en enfermería

Piedad Pradillo García

Profesora Titular de Farmacología
Escuela Universitaria de Enfermería
Universidad de Castilla-La Mancha
Cuenca

DAE
DIFUSIÓN AVANCES DE ENFERMERÍA

COLABORADORES

María Josefa Busto Medina
Médico especialista en Hematología.
Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

Luis Calahorra Fernández
Médico especialista en Urología.
Complejo Hospitalario de Ciudad Real

Begoña Cantero Fernández
Doctora en Medicina.
Hospital Psiquiátrico Doctor Villacián. Valladolid

Ana Carlavilla Noguera
Farmacéutica. Titular de Farmacia

Rosa Fuentes Chacón
Profesora Titular.
Escuela Universitaria de Enfermería.
Universidad de Castilla-La Mancha. Cuenca

Francisca de la Torre Brasas
Doctora en Medicina.
Hospital Psiquiátrico Doctor Villacián. Valladolid

José Antonio Forcada Segarra
Enfermero. Técnico de Salud Pública.
Coordinador del Grupo de Trabajo en Vacunaciones
del Consejo de Enfermería de la Comunidad Valenciana

Marta Gago Cabezudo
Profesora asociada.
Universidad de Castilla-La Mancha. Toledo

María José García Meseguer
Catedrática de Escuela Universitaria de Enfermería.
Universidad de Castilla-La Mancha. Albacete

Pilar García Navalón
Enfermera. Centro de salud "San Fernando". Cuenca

Margarita Garrido Abejar
Profesora Titular. Escuela Universitaria de Enfermería.
Universidad de Castilla-La Mancha. Cuenca

María Isabel Gómez Roncero
Médico especialista en Hematología.
Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

Paloma Huerta Cebrián
Doctora en Farmacia. Profesora agregada.
Escuela de Enfermería y Fisioterapia San Juan de Dios.
Universidad Pontificia de Comillas. Madrid

María Piedad Marín-Barnuevo y Fabo
Enfermera. Centro de salud Zona I. Albacete

Cristóbal Martínez Delgado
Médico. Coordinador de la Unidad de Investigación.
Complejo Hospitalario de Ciudad Real

Francisco Javier Martínez Romero
Médico. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.
Hospital Gutiérrez Ortega.
Valdepeñas, Ciudad Real

Rosa María Martínez Ruiz
Enfermera. Servicio de Urgencias.
Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

Teresa Navarro Collado
Profesora Titular. Escuela Universitaria de Enfermería.
Universidad de Castilla-La Mancha. Cuenca

Pilar Ortega Fernández
Enfermera.
Centro de salud "San Fernando". Cuenca

Yolanda Romero Gómez
Enfermera. Unidad de Cardiología.
Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

Juan Carlos Ruiz Fernández
Enfermero. Unidad de Medicina Interna-Hematología.
Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

Lourdes Sánchez Caldevilla
Doctora en Medicina.
Hospital Psiquiátrico Doctor Villacián. Valladolid

María Dolores Serrano Parra
Licenciada en Enfermería (Universidad de Guanajuato en
México). Máster en Enfermería de Salud Mental.
Profesora Titular de Enfermería Psiquiátrica y Salud Mental.
Departamento de Enfermería y Fisioterapia.
Universidad de Castilla-La Mancha. Cuenca

Ángel Pérez Sola
Médico especialista en Digestivo.
Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

Tomás Sebastián Viana
Enfermero. Departamento de Formación Continuada.
Dirección de Enfermería. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Jesús Manuel Val Begueria
Médico especialista en Hematología.
Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

Mercedes Vidal Marín
Profesora Titular. Escuela Universitaria de Enfermería.
Universidad de Castilla-La Mancha. Ciudad Real

ÍNDICE

PRÓLOGO

INTRODUCCIÓN

I. FARMACOLOGÍA GENERAL

1. Farmacología, proceso terapéutico y práctica enfermera
- Introducción 22
- Uso racional de medicamentos 23
- Aspectos generales de la terapia farmacológica 23
- Aspectos administrativos 24
- El proceso de enfermería y la gestión de los tratamientos farmacológicos 26
- Medicamentos y necesidades terapéuticas 37
- Problemas relacionados con la medicación. La seguridad del paciente 40
- Medicamentos genéricos 41
- Ensayos clínicos 44
- Retirada y reciclado de fármacos y envases 46

2. Farmacocinética
- Introducción 52
- Farmacocinética. Generalidades 52
- Absorción de los fármacos 53
- Distribución de los fármacos 60
- Metabolismo de los fármacos 61
- Eliminación de los fármacos 62

3. Acción y mecanismo de acción de los fármacos
- Introducción 66
- Acción farmacológica y tipos de acción 66
- Mecanismo de acción de los fármacos 66
- Curvas dosis-respuesta 67
- Factores que modifican el efecto de los fármacos 68
- Efecto placebo 72

4. Toxicidad de los fármacos
- Introducción 78
- Reacciones adversas 78
- Intoxicaciones por fármacos 82
- Antídotos 84
- Farmacovigilancia 85

II. FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

5. Fármacos simpaticomiméticos y fármacos simpaticolíticos
- Introducción 92
- Fisiología del SNA 92
- Fármacos simpaticomiméticos o adrenérgicos 93
- Fármacos simpaticolíticos 99

6. Fármacos parasimpaticomiméticos y fármacos parasimpaticolíticos
- Fármacos parasimpaticomiméticos 102
- Fármacos parasimpaticolíticos 103

III. FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

7. Farmacología de la anestesia
- Introducción 110
- Anestésicos generales 110
- Relajantes musculares 113
- Anestésicos locales 115

8. Fármacos ansiolíticos e hipnóticos
- Introducción 120
- Benzodiacepinas 120
- Otros ansiolíticos e hipnóticos 122

9. Fármacos antidepresivos
- Introducción 126
- Antidepresivos. Generalidades y tipos 126
- Antidepresivos tricíclicos y afines 127
- Antidepresivos inhibidores de MAO (IMAO) 128
- Antidepresivos precursores de neurotransmisores 129
- Fármacos efectivos en trastornos bipolares 130

10. Fármacos antipsicóticos
- Introducción 134
- Generalidades y clasificación 134
- Antipsicóticos clásicos 135
- Nuevos antipsicóticos 136

11. Enfermedad de Alzheimer: tratamiento farmacológico
- Introducción 142
- Tratamiento farmacológico 143
- Fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAC) o anticolinesterásicos 144
- Fármacos antagonistas de receptores NMDA 148

12. Fármacos antiepilépticos
- Introducción 154
- Tratamiento farmacológico de la epilepsia 154
- Situaciones especiales 160

13. Fármacos antiparkinsonianos
- Introducción 164
- Fármacos dopaminérgicos 164
- Fármacos anticolinérgicos 166

IV. FARMACOLOGÍA DEL DOLOR, LA INFLAMACIÓN Y LA ALERGIA

14. Analgésicos narcóticos
- Introducción 172
- Péptidos opioides endógenos 172
- Opioides sintéticos y antagonistas 172
- Tratamiento del dolor 175

15. Analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios
- Introducción 182
- Clasificación 182
- Mecanismo de acción y acciones farmacológicas 182
- Reacciones adversas 184
- Grupos de AINE 185

16. Antiinflamatorios esteroideos: glucocorticoides
- Introducción 194
- Glucocorticoides. Generalidades 194
- Mecanismo de acción 195
- Acciones de los glucocorticoides 195
- Farmacocinética 196
- Indicaciones 197
- Contraindicaciones/Precauciones generales 198
- Principales efectos secundarios 198
- Interacciones generales 200

17. Fármacos antigotosos
- Introducción 204
- Fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis gotosa aguda 204
- Fármacos correctores de la hiperuricemia 205

18. Fármacos antihistamínicos
- Introducción 210
- Antihistamínicos. Generalidades 210
- Mecanismo de acción y acciones farmacológicas 210
- Clasificación 211
- Farmacocinética 211
- Indicaciones 211
- Efectos adversos 212
- Interacciones 213
- Contraindicaciones y precauciones 213

V. FARMACOLOGÍA DEL MEDIO INTERNO Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

19. Fármacos diuréticos
- Introducción 220
- Diuréticos de máxima eficacia 220
- Diuréticos de eficacia mediana 222
- Diuréticos de eficacia ligera 224

20. Farmacología de la coagulación sanguínea
- Introducción 232
- Fibrinolíticos 232
- Antifibrinolíticos 234
- Antiagregantes plaquetarios 234
- Anticoagulantes 235

21. Fármacos inotrópicos
- Introducción 244
- Glucósidos cardiotónicos 244
- Inotrópicos adrenérgicos 246
- Inhibidores de la fosfodiesterasa 248
- Otros fármacos inotrópicos 248

22. Fármacos antiarrítmicos
- Introducción 252
- Diagnósticol y clasificación de las arritmias 252
- Electrofisiología cardiaca 252
- Clasificación de fármacos antiarrítmicos 253
- Otros fármacos antiarrítmicos 257
- Indicaciones farmacológicas según el tipo de arritmia 257
- Administración de fármacos antiarrítmicos en pacientes con otras patologías asociadas 258

23. Fármacos antianginosos
- Introducción 262
- Tratamiento farmacológico de la angina 262
- Educación sanitaria 266

24. Fármacos antihipertensivos
- Introducción 270
- Diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) 270

- Tratamiento farmacológico 270
- Diuréticos 271
- Bloqueantes adrenérgicos 272
- Inhibidores de la enzima convertasa (IECA) 272
- Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II 273
- Bloqueantes de los canales del calcio 273
- Hipotensores de acción central 274
- Hipotensores de acción central y periférica 274
- Vasodilatadores directos 274
- Fármacos utilizados en el tratamiento de la crisis hipertensiva 275
- Educación sanitaria 277

25. Fármacos hipolipemiantes
- Introducción 282
- Prevención cardiovascular 282
- Resinas de intercambio iónico 282
- Fibratos 283
- Estatinas (inhibidores de HMG-CoA reductasa) 284
- Derivados del ácido nicotínico 285
- Otros fármacos hipolipemiantes 285

26. Fármacos antianémicos
- Introducción 290
- Hierro 290
- Vitamina B_{12} 292
- Ácido fólico 292
- Eritropoyetina 292

27. Fluidoterapia
- Introducción 296
- Distribución corporal de los líquidos 296
- Soluciones coloides 296
- Soluciones no coloides o cristaloides 298

VI. FARMACOLOGÍA DEL APARATO DIGESTIVO

28. Fármacos antiulcerosos
- Introducción 304
- Antagonistas de los receptores H2 (antihistamínicos H2) 304
- Inhibidores de la bomba de protones 305
- Antiácidos 306
- Protectores de la mucosa 306
- Derivados de prostaglandinas 307

29. Fármacos antieméticos, laxantes y antidiarreicos
- Introducción 312
- Antieméticos 312
- Laxantes 313
- Antidiarreicos 314
- Otros fármacos 315

VII. FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

30. Fármacos antiasmáticos
- Introducción 322
- Clasificación, factores de riesgo, diagnóstico y clínica del asma 322
- Fármacos antiasmáticos 323
- Tratamiento general del asma 326
- Anexo 328

31. Fármacos antitusígenos, expectorantes y mucolíticos
- Fármacos antitusígenos 332
- Fármacos expectorantes y mucolíticos 333

VIII. FARMACOLOGÍA ENDOCRINA Y METABÓLICA

32. Fármacos antidiabéticos
- Introducción 340
- Insulina 340
- Antidiabéticos orales 345

33. Hormonas sexuales
- Introducción 352
- Andrógenos 352
- Estrógenos 354
- Progestágenos 355
- Antiprogestágenos 356
- Anticonceptivos hormonales 357

34. Hormonas hipofisarias y tiroideas
- Introducción 362
- Hormonas de la hipófisis 362
- Hormonas tiroideas 365
- Fármacos antitiroideos 366

35. Vitaminas
- Introducción 370
- Clasificación 370
- Vitaminas liposolubles 371
- Vitaminas hidrosolubles 377

IX. FARMACOLOGÍA INMUNOLÓGICA Y ANTINFECCIOSA

36. Vacunas e inmunoglobulinas
- Introducción 388

- Vacunas 388
- Inmunoglobulinas 403

37. Antibióticos
- Introducción 408
- Generalidades y principios de uso 408
- Mecanismo de acción de los antibióticos 414
- Resistencia bacteriana 414
- Antibióticos ß-lactámicos 414
- Antibióticos aminoglucósidos 418
- Antibióticos glucopeptídicos 420
- Antibióticos polipeptídicos 420
- Rifamicinas 421
- Tetraciclinas 421
- Macrólidos y lincosánidos 422
- Cloranfenicol y análogos 423

38. Quimioterápicos antiinfecciosos
- Introducción 428
- Sulfamidas 428
- Trimetoprim 429
- Quinolonas 430
- Otros agentes para infecciones del tracto urinario 435

39. Fármacos antivirales
- Introducción 440
- Virus. Generalidades 440
- Mecanismos de replicación vírica 440
- Fármacos contra herpesvirus 440
- Fármacos contra retrovirus 442
- Otros antivíricos 443

40. Fármacos antifúngicos
- Introducción 446
- Micosis. Generalidades 446
- Antifúngicos azoles: imidazoles y triazoles 446
- Antifúngicos análogos de los nucleósidos 448
- Antifúngicos poliénicos 449
- Antifúngicos alilaminas 450
- Otros antifúngicos 450

41. Fármacos antisépticos y desinfectantes
- Introducción 454
- Definiciones 454
- Características generales de los antisépticos: el antiséptico ideal 454
- Clasificación 455
- Sustancias antisépticas y desinfectantes 455
- Antisépticos y desinfectantes activos frente al VIH 458

X. FARMACOLOGÍA ANTINEOPLÁSICA

42. Fármacos antineoplásicos
- Introducción 464
- Principales características de los antineoplásicos 464
- Clasificación y características de los distintos grupos de antineoplásicos 465
- Preparación y administración de fármacos citostáticos por vía intravenosa 470

XI. FARMACOLOGÍA ESPECIAL

43. Farmacología dermatológica
- Introducción 478
- Preparados farmacológicos en dermatología 478
- Tipos de preparados farmacológicos 479
- Principios activos dermatológicos 479

44. Farmacología oftalmológica y otológica
- Introducción 490
- Tipos de preparados oftálmicos 490
- Farmacología otológica 497

AUTOEVALUACIÓN

- Preguntas 503
- Respuestas comentadas 507

ÍNDICE ANALÍTICO 513

PRÓLOGO

María Dolores Serrano Parra

Profesora Titular de la Escuela Universitaria
de Enfermería de la Universidad de
Castilla-La Mancha. Cuenca

La ciencia es un proceso dinámico, inacabado, que constantemente trata de proporcionar alternativas a las afecciones crónicas y soluciones a los problemas emergentes. Estamos en la era de los avances científicos y tecnológicos en todas las ciencias, pero si tuviéramos que elegir alguna que estuviera a la cabeza, indudablemente la farmacología sería una de ellas, ya que por su propia naturaleza, y a través de la investigación continuada, ha contribuido a la salud mundial y, por tanto, a aumentar el bienestar de las poblaciones; numerosas patologías que antes conducían inexorablemente a la muerte o a graves discapacidades se han podido paliar o solucionar gracias a los esfuerzos científicos realizados.

Por otro lado, el conocimiento hoy no es sólo objeto de unos pocos: está extendido a través de divulgaciones en medios de comunicación y redes informáticas. Cualquier avance se difunde en muy poco tiempo, casi a la velocidad de la luz; pero el conocimiento sobre medicamentos y sus usos, al ser objeto de preocupación social, está siendo más demandado. El interés alrededor de todos los temas relacionados con la salud es enorme, las agencias informativas se preocupan de difundirlo dada la repercusión socio-sanitaria que supone. Las personas pueden informarse en función de sus necesidades en un amplio espectro, sin que ello quiera decir que toda la información contenga la validez y el rigor necesario en un tema tan susceptible para la población. La industria farmacéutica potencia la comercialización y uso de los fármacos, los beneficios de estas prácticas son indudables, pero no están exentas de riesgos. Los numerosos anuncios publicitarios nos inducen al consumo, resaltando las bondades y ventajas de su utilización ante determinados problemas asociados a la vida cotidiana que pueden reconocerse fácilmente y que, por ser considerados leves, incitan a la automedicación.

De esta forma, la explosión de nuevos medicamentos cada vez más eficaces, su conocimiento y fácil acceso, hacen que las personas consuman infinidad de productos farmacológicos. Como consecuencia, el mercado farmacológico mundial se ha incrementado abruptamente, generando, aparte de los avances antes mencionados, problemas médico-terapéuticos que han conllevado a un empleo irracional del medicamento o a un abuso de algunos grupos de fármacos, con las consiguientes repercusiones negativas, efectos adversos, farmacorresistencia, automedicación, seguimiento del tratamiento incorrecto, etc.

Por estas razones es necesario que los diferentes entornos sanitarios incorporen la filosofía de implicar a las personas en su propio proceso terapéutico, posibilitando la participación individual y colectiva en las medidas de salud. La población así se transformaría en agente de su propia salud y participaría en ella al mismo nivel que los profesionales sanitarios.

Son los profesionales enfermeros los que pueden asumir esta responsabilidad dada su preparación; la tradicional tarea de administrar los fármacos y su cercanía con la persona transforma las responsabilidades de las enfermeras en tareas muy complejas que incluyen la doble perspectiva:

- La preparación y administración de los fármacos, teniendo en cuenta todos sus conocimientos en farmacodinámica y farmacocinética, así como sus habilidades para una administración inteligente y cuidadosa que evite los riesgos en la seguridad de sus pacientes y posibles problemas de índole legal.

- La interacción con el paciente para que reciba la suficiente información y apoyo emocional, así como la educación sanitaria adecuada con el fin de colocarlo en un nivel de conocimientos mínimo que le permita incorporar la filosofía de ser agente de su propia salud y participar así en la planificación de sus cuidados, lo que permitiría un cada vez mayor uso racional del medicamento, evitando la automedicación o el consumo irresponsable.

Desde esta perspectiva es lógico pensar que se precisan profesionales capacitados para abordar tales competencias técnicas y humanas. El libro de *Farmacología en enfermería* está orientado a satisfacer estas demandas. La autora ha realizado un esfuerzo de análisis y síntesis, así como de compilación y actualización muy importante para que la obra sea de interés y utilidad para la práctica enfermera. A mi juicio este libro ha logrado reunir todos los datos de interés en cuanto a denominación genérica de los fármacos, agrupación por familias, mecanismos de acción, dosis, efectos secundarios, precauciones, etc., lográndolo, además, con una gran claridad, de forma que su lectura es muy asequible, sin que por ello esté desequilibrada en cuanto a rigor científico y calidad docente. Aprovecho este espacio para mostrar mi reconocimiento por el nivel académico de la obra y la calidad humana de la profesora Pradillo.

Es éste un libro que merece la pena manejar como referencia bibliográfica general de farmacología para alumnos y profesionales de la salud. En él se observa que el espíritu docente de la autora se proyecta a través de la obra, hace accesible y comprensible un tema tan complejo como el que nos ocupa, dotándolo de una estructura muy sólida, que despierta el apetito de conocimiento y nos indica fuentes para ampliarlo.

Muchas felicidades al lector por haber tenido la idea de consultarlo.

INTRODUCCIÓN

Piedad Pradillo García

El interés por el conocimiento y la búsqueda de remedios para curar o, al menos, para aliviar las enfermedades es tan antiguo como la humanidad. Por tanto, aunque la farmacología como ciencia tiene un corto pasado que apenas sobrepasa los dos siglos, la práctica farmacológica es muy antigua.

Hasta el siglo XIX sólo existió un conglomerado de drogas formado por las sustancias simples de la medicina antigua, cuya acción estaba basada en una mezcla de magia y medicina popular, y por las drogas que Paracelso había introducido en el siglo XVI.

Posteriormente, se comprobó que muchas de estas sustancias eran inútiles. El éxito posterior del descubrimiento de distintos fármacos como los anestésicos, las sulfamidas o los antibióticos, que en muchos casos fue accidental, condujo al inicio de la farmacología como ciencia.

Basada en la investigación y apoyada en el desarrollo tecnológico y científico, la farmacología experimenta un gran desarrollo en el siglo XX y como en todas las ciencias sus "verdades" están en continua revisión. Así, fármacos que hoy se creen inocuos o efectivos, mañana pueden ser retirados por la aparición de graves efectos adversos o considerarse ineficaces.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define fármaco como "toda sustancia que puede utilizarse para la curación, diagnóstico, prevención o mitigación de enfermedades en el hombre u otros animales". Por desgracia, la mayoría de los fármacos existentes no curan, no afectan ni destruyen el origen mismo de la enfermedad y sólo sirven como "antídotos" de los síntomas de la patología que tratan.

No obstante, es incuestionable que la renuncia a los fármacos significaría una pérdida de la esperanza de vida y de la calidad de vida de los pacientes; sin olvidar que existe en el mundo una gran desigualdad de acceso a los medicamentos y que una parte de la humanidad carece de los fármacos más esenciales.

Las nuevas tecnologías permiten la búsqueda de nuevos fármacos y mejorar los ya existentes, pero el futuro de la farmacología, al ser una ciencia en continua evolución, puede ser más esperanzador si consigue curar y, por tanto, destruir el origen mismo de la enfermedad, para lo que probablemente tenga que ir unida en algún punto a las terapias emergentes, de la misma forma que hasta ahora ha cabalgado junto a la fisiología, la química y otras ciencias.

La farmacología es una ciencia en evolución constante y, lógicamente, el desarrollo de la biotecnológia, la genómica y el conocimiento de las bases moleculares de algunas enfermedades va logrando poco a poco la introducción de nuevos principios activos con mecanismos de acción más específicos. Además, la retirada del mercado de fármacos por motivos de seguridad o porque hayan aparecido otros más eficaces y con menos efectos secundarios, justifica sobradamente la aparición de esta 2.ª edición.

La farmacología converge con otras disciplinas y está vinculada a diferentes colectivos, uno de ellos, el de enfermería.

Este libro pretende aportar a los estudiantes de enfermería y a las enfermeras y enfermeros una ayuda para adquirir o mejorar los conocimientos farmacológicos que necesitarán en un futuro o que necesitan en la actualidad en su tarea diaria. La enfermera prepara, administra, detecta efectos secundarios, educa a la población sobre el consumo racional de los fármacos e informa a los pacientes sobre los principales aspectos del medicamento que se deben conocer, por lo que es fundamental el conocimiento farmacológico dentro de este colectivo.

Está totalmente asumida la participación de la enfermera en todos los aspectos anteriores, pero quisiera incidir, especialmente, en el papel de ésta como educadora e informadora sobre el medicamento que administra o sobre el que va a autoadministrarse el paciente.

La información y la educación son una obligación de la enfermera y un derecho del paciente. Recientemente, el grupo Health Outcomes Research Europe ha realizado un estudio sobre la información que recibe el paciente de los medicamentos prescritos, comprobando que más de la mitad de la población española desearía tener más información acerca de los fármacos que les prescriben y que, aunque la mayoría lee los prospectos, tienen dificultad para comprenderlos debido a su lenguaje técnico. Esta situación es especialmente importante en los ancianos, grandes usuarios de fármacos y un grupo a tener muy en cuenta en el futuro. La enfermera no tiene que ser espectadora pasiva de este futuro.

En este libro se ha procurado extraer lo esencial para facilitar su aprendizaje, sintetizando el conocimiento con el fin de obtener una obra lo más didáctica posible y fácil de consulta. Será el lector el que juzgue si se ha conseguido.

La obra está organizada en 11 bloques, normalmente, siguiendo la estructura tradicional de sistemas fisiológicos/farmacología para facilitar el aprendizaje de los distintos grupos y subgrupos de fármacos.

El primer bloque ofrece la base necesaria e imprescindible para el entendimiento de los siguientes y concretamente el Capítulo I, "Farmacología, proceso terapéutico y práctica enfermera", sirve de referencia para el resto de los capítulos del libro.

En esta segunda edición en el tercer bloque se ha añadido el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer por ser la causa más frecuente de demencia en la población anciana en la actualidad. También se ha incluido en el bloque octavo un capítulo dedicado a las vitaminas por ser fármacos consumidos de forma masiva desde finales del siglo XX, a veces sin tener en cuenta que esta práctica puede ser peligrosa para la salud.

Por último, en esta segunda edición, se incluye un nuevo bloque al final del libro denominado "Farmacología especial" en el que se describen los principales fármacos utilizados en distintas patologías dermatológicas, oftalmológicas y otológicas, con el fin de facilitar a enfermeras y enfermeros el conocimiento y la administración de dichos fármacos.

Esta obra es producto del trabajo de todos los colaboradores. Con algunos se ha querido contar por su experiencia clínica, con otros por su actividad docente y a todos quiero expresarles mi agradecimiento por su participación y su valioso tiempo.

También quiero agradecer a la empresa editorial el haber posibilitado que esta obra se vea realizada.

Ibuprofeno (arginina)
Vía oral
650
Paracetamol

BLOQUE

I

FARMACOLOGÍA GENERAL

1. Farmacología, proceso terapéutico y práctica enfermera
2. Farmacocinética
3. Acción y mecanismo de acción de los fármacos
4. Toxicidad de los fármacos

1 Farmacología, proceso terapéutico y práctica enfermera

Margarita Garrido Abejar
María Dolores Serrano Parra

Objetivos

- Comprender las múltiples dimensiones asociadas a la terapia farmacológica y las implicaciones del uso racional de medicamentos para todos los agentes sociales.
- Analizar los aspectos globales que intervienen en el conocimiento, seguimiento, administración y detección de efectos adversos de la terapia farmacológica.
- Estudiar las responsabilidades de la enfermera en el tratamiento farmacológico.
- Analizar los problemas relacionados con la medicación desde la perspectiva de la calidad de la atención y la seguridad de los usuarios. Aplicar las taxonomías NANDA, NIC y NOC relacionadas con la terapia farmacológica.
- Utilizar los nuevos lenguajes enfermeros y su desarrollo como una forma operativa de expresión y comunicación profesional aplicada a la práctica de la enfermera.
- Conocer las normas de retirada y reciclaje de fármacos y envases.

INTRODUCCIÓN

Los avances científico-técnicos en materia de productos farmacéuticos no sólo han contribuido a salvar vidas, sino también, a mejorar la calidad de vida de la población de forma sustancial. Sin embargo, cada vez hay más consciencia de que su utilización no está exenta de riesgos para la salud y de que cada vez es más necesario minimizarlos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce los problemas potenciales derivados y los expresa del siguiente modo: *"Las intervenciones de atención a la salud se realizan con el propósito de beneficiar a los pacientes, pero también pueden causarles daño. La combinación compleja de procesos, tecnologías e interacciones humanas que constituye el sistema moderno de prestación de la salud puede aportar beneficios importantes. Sin embargo, también conlleva un riesgo inevitable de que ocurran eventos adversos, y, efectivamente, ocurren con demasiada frecuencia"* (OMS, 2002). Por esta razón, y con el objetivo de tratar las diferentes enfermedades y mejorar la salud de las poblaciones, se están planteando estrategias que contribuyan a solucionar los problemas mediante las posibilidades que ofrecen los tratamientos farmacológicos reduciendo los factores que favorecen la aparición de posibles efectos adversos. La complejidad es inherente al proceso; son numerosas las variables implicadas en el proceso de intervención medicamentosa: prescripción correcta, diversas formas de reacción individual a los mismos principios activos, utilización adecuada, administración correcta, etc.; de ello se desprende la necesidad de contemplar el problema de forma global estudiando sus diferentes ángulos.

La farmacología ha sido y es, una de las disciplinas que están más directamente relacionadas con la práctica de la enfermería (Ver Imagen 1). Las enfermeras, tradicionalmente, han asumido la responsabilidad de la administración de los fármacos a sus pacientes y dicha responsabilidad que, en principio, se circunscribía a los aspectos médicos de la atención (administración correcta del medicamento, observación y detección de complicaciones y efectos adversos, etc.). En la actualidad, se ha ampliado al desarrollarse una actividad más compleja: la atención se realiza en todos los niveles y con una perspectiva integral.

Imagen 1. La farmacología ha sido, y es, una de las disciplinas más relacionadas con la enfermería

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Las recomendaciones de la OMS indican que el uso racional de medicamentos supone que los pacientes reciban los adecuados a sus necesidades, durante el tiempo necesario y al menor costo posible para ellos y para la comunidad. Unos principios difíciles de llevar a efecto sin la colaboración de los diferentes agentes sociales que intervienen en el proceso farmacológico.

Todos han de ser tenidos en consideración si realmente se quiere potenciar su acción beneficiosa y evitar daños asociados a su uso. Profesionales médicos, farmacéuticos y enfermeros intervienen conjuntamente con los pacientes/usuarios (Ver Tablas 1 y 2), pero por razones de oportunidad se destacan en este capítulo las responsabilidades de los profesionales de enfermería, junto con algunas recomendaciones concebidas para favorecer la seguridad de los receptores de la atención medicamentosa.

ASPECTOS GENERALES DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA

Hoy en día, el número de fármacos existentes y utilizables es enorme. Se estima que existen alrededor de 25.000, aunque el listado está sujeto a modificaciones, pues cada día se van añadiendo nuevos preparados comerciales y se suprimen otros del mercado.

Las responsabilidades de la enfermera en la administración de fármacos es cada día una tarea más compleja, ya que en el contexto hospitalario no sólo es responsable de preparar y administrar los fármacos, sino que también es responsable de reconocer los efectos secundarios de los mismos y las interacciones cuando se administra más de uno conjuntamente.

Las acciones de enfermería derivadas de la prescripción médica deben ser ejecutadas de forma inteligente y cuidadosa para evitar riesgos en la seguridad de los pacientes y posibles problemas de índole legal.

Cuestiones de interés en el manejo de medicamentos

Nomenclatura

Un fármaco puede tener distintos tipos de nombres (Ver Imagen 2).

- Nombre químico: describe los componentes del fármaco, es decir, su estructura molecular.

Tabla 1. Agentes que intervienen en la aplicación de fármacos

Los médicos cuya función es establecer el diagnóstico del problema de salud y la prescripción del tratamiento farmacológico
Las enfermeras, a las que tradicionalmente en el entorno hospitalario les corresponde el almacenaje, la preparación y la administración de los mismos y en el ámbito de la atención primaria, la educación para la salud relacionada con el consumo responsable de fármacos y la administración de los mismos por vía parenteral
Los farmacéuticos, que no sólo dispensan los fármacos, sino que tienen la responsabilidad de proveerlos de forma responsable
Los usuarios o consumidores, que pueden adquirir y tomar medicamentos siguiendo una prescripción médica o un criterio diferente

Tabla 2. Recomendaciones generales a los usuarios en la utilización de fármacos

RECOMENDACIONES ANTES DE USAR UN MEDICAMENTO

Informar al médico sobre:

- Si alguna vez ha presentado alguna reacción no habitual o de tipo alérgico a algún medicamento, alimento u otras sustancias
- Si se sigue algún régimen dietético: dieta baja en sal, controlada en azúcar o cualquier otra dieta especial
- Si se está embarazada o piensa tener hijos en fechas próximas
- Si se está en periodo de lactancia de su hijo
- Los medicamentos que ha utilizado recientemente o está usando, para evitar interacciones

PRECAUCIONES GENERALES

- No hacer uso de los medicamentos sin la seguridad de que son los indicados
- Leer la etiqueta antes de utilizar un medicamento
- Leer las indicaciones del médico en su receta
- Tener en cuenta la fecha de caducidad

Imagen 2. Los fármacos pueden tener hasta tres tipos de nombres

- Nombre genérico: viene dado por las publicaciones oficiales y es el nombre por el que se conoce internacionalmente al fármaco (DCI).
- Nombre registrado, patentado o comercial: es el nombre que le da el fabricante del producto, por lo que un mismo fármaco puede tener varias denominaciones comerciales o registradas.

Tipos de presentación y preparados farmacológicos

Preparados sólidos

- Polvos: compuestos por una o varias sustancias mezcladas y finamente molidas; pueden ser empleados para aplicación externa o interna.
- Cápsulas: fármacos envueltos en un envase de gelatina, generalmente, para mitigar su sabor desagradable; pueden ser sólidos o líquidos.
- Sellos: envolturas preparadas con pasta de almidón que contienen sustancias en polvo.
- Tabletas o comprimidos: fármacos obtenidos por compresión constituidos por polvos medicamentosos y un excipiente (sustancia inerte sin actividad propia) que se mezcla con el fármaco para darle la forma o calidad necesaria para su uso.
- Píldoras: son sólidos esféricos preparados por compresión; son pequeños y suelen llevar una capa protectora azucarada.
- Grageas: similares a las píldoras pero de mayor tamaño.
- Supositorios: preparados sólidos de forma cónica o de bala usados para la vía rectal; se ablandan y disuelven por la acción del calor corporal.
- Óvulos: preparados sólidos de forma ovoide para la vía vaginal; se ablandan y disuelven por la acción del calor corporal.

Preparados semisólidos

- Pomadas: preparados para uso externo, de consistencia blanda, untosa y adherente a la piel y mucosas (incorporan más grasa en el excipiente).
- Cremas: emulsiones con más agua en el excipiente, de consistencia más líquida y viscosa; para uso externo.

Preparados líquidos (Ver Imagen 3)

- Soluciones: fármacos obtenidos por disolución de sustancias químicas en medios aceitosos o acuosos; se pueden utilizar para uso externo o interno.
- Jarabes: soluciones acuosas de fármacos y concentrados azucarados para uso oral.
- Colirios o soluciones oftálmicas: utilizados para instilaciones oculares.
- Lociones: soluciones para aplicaciones sobre la piel sin fricción.
- Linimentos: soluciones para aplicar sobre la piel con fricción o masaje.
- Elixires: soluciones azucaradas y aromáticas usadas generalmente para colutorios orales.
- Enemas: soluciones para aplicar por vía rectal.

Imagen 3. Fármacos con preparación líquida

Preparados gaseosos

- Inhalaciones: soluciones de fármacos que se administran mediante nebulizaciones; requieren un envase especial con presión para pulverizar la solución.
- Aerosoles: soluciones que precisan un aparato que produce una dispersión muy fina del líquido.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

La sala de almacenaje y preparación de medicamentos

El almacén o sala destinada a alojar los fármacos debe hallarse en cada unidad hospitalaria en un lugar donde no puedan acceder personas ajenas al hospital.

- Los estantes se deben mantener correctamente ordenados para facilitar la búsqueda de cualquier fármaco.
- Han de estar ordenados alfabéticamente y por vía de administración, así se tendrán fármacos para vía oral, rectal, tópica, inyectables, etc. Si se utilizan cajas para cada preparado, éstas deben estar etiquetadas con el nombre comercial y genérico y con el prospecto,

además de anotar la fecha de caducidad si no están en su envase original.
- Tienen que revisarse periódicamente las fechas de caducidad y retirar los fármacos caducados (Ver Imagen 4).
- En el mismo almacén existirá un armario que permanecerá cerrado bajo llave donde se guardarán los narcóticos y estupefacientes, y se llevará un control estricto de todas las entradas y salidas de los mismos.

Órdenes de tratamiento. Responsabilidad de la enfermera

La orden debe ser escrita, aunque en casos de urgencia pueda ser verbal o telefónica, pero luego tiene que escribirse y firmarse.

La orden debe incluir:

- Nombre completo del paciente: normalmente se hace en su hoja de tratamiento, que se encuentra en su historia.
- Fecha en que se escribe la orden: día, mes y año e, incluso, la hora en que se realiza la orden.
- Nombre del fármaco: debe escribirse claramente; se suelen utilizar nombres comerciales o genéricos.

Imagen 4. Los fármacos deben mantenerse correctamente ordenados para facilitar su búsqueda

Si existe alguna duda, hay que solicitar las aclaraciones.

- Dosis del fármaco: cantidad y las horas o la frecuencia de administración, p. ej.: ácido acetilsalicílico 500 mg c/6 h.
- Método o vía de administración, que puede ser: VO, vía oral; SBL, vía sublingual; IM, vía intramuscular; IV o EV, vía intravenosa o endovenosa; SBC, vía subcutánea; VR, vía rectal; vía vaginal, vía oftálmica, vía ótica, vía tópica, vía nasal y vía inhalatoria.
- Firma del médico: para garantizar la legitimidad, una orden sin firma no tiene validez legal.

Tipos de órdenes o prescripciones de medicación

- Prescripción u orden inmediata: indica que la medicación ha de ser administrada de inmediato y sólo una vez (p. ej.: en situaciones de urgencia).
- Prescripción u orden única: se da para una medicación que se debe administrar una sola vez en un momento concreto (p. ej.: cuando se pone medicación preparatoria para una intervención).
- Prescripción u orden permanente: puede ser llevada a cabo de forma indefinida dependiendo de la evolución del paciente.
- Prescripción u orden según necesidades: esta orden permite al personal de enfermería dar una medicación cuando a su juicio el paciente la necesite (p. ej.: analgésico si hay dolor).

Principios generales de la administración de fármacos

Siempre que se administre un fármaco deben seguirse los siguientes pasos:

- Identificar al paciente: es una acción sencilla pero imprescindible, porque pueden producirse y de hecho se producen errores. Normalmente, los pacientes están identificados con su número de habitación y cama, y para evitar errores siempre es necesario preguntar al paciente el nombre y comprobar si se corresponde con esa habitación y cama.
- Administrar el fármaco: es importante administrar el fármaco correcto, para ello se debe leer detenidamente el tratamiento y comprobar que el nombre del fármaco a administrar se corresponde con el escrito en el tratamiento.
- Registro: una vez administrado el fármaco, se registra en el formato adecuado (ficha, anotaciones, enfermeras, etc.), el nombre del fármaco, la dosis, la vía, la hora y la firma de la enfermera, así como las reacciones adversas si se hubieran producido. Es necesario señalar que es imprescindible documentar las acciones realizadas con la finalidad de poder afrontar posibles demandas legales de responsabilidad profesional.
- Evaluar las respuestas del paciente: es decir, registrar su eficacia según la percepción del paciente o según

observe la enfermera (si un antitérmico, ha bajado o no la fiebre).

Como conclusión, hay que seguir las reglas de los cinco correctos (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Regla de los cinco correctos

Administrar el fármaco correcto
A la dosis correcta
A un ritmo correcto
Por la vía correcta
Al paciente correcto

Otros aspectos a tener en cuenta

- La enfermera que prepare la medicación debe ser la que la administre para evitar confusiones, razón por la que la elección de la forma de organización del trabajo, en las unidades de hospitalización, sea la de trabajo en función de los pacientes y no por tareas.
- Si un paciente se niega a tomar un fármaco se utiliza la comunicación y la persuasión para que entienda los efectos beneficiosos de su indicación, pero si a pesar de ello insiste, se deberá respetar su decisión y anotar en la historia las razones de su negativa. No se deben olvidar los derechos del paciente respecto a la información sobre su tratamiento: estar informado del nombre del fármaco, de su propósito, de su efecto y de cualquier efecto adverso posible; rehusar cualquier medicación; tener información completa sobre la utilización experimental de cualquier fármaco, así como rehusar o consentir su uso; recibir de forma segura medicamentos etiquetados; recibir la terapia auxiliar apropiada asociada a la terapia farmacológica; no recibir fármacos innecesarios, etc.
- No se debe dejar sobre las mesitas de las habitaciones ningún fármaco a excepción de inhaladores, pomadas o lociones cuyo uso esté indicado a demanda del paciente.
- Si un paciente vomita tras la toma de un fármaco, hay que avisar al facultativo; si no hay indicación expresa, no administrar una nueva dosis, puesto que no se puede precisar la cantidad absorbida del fármaco.

EL PROCESO DE ENFERMERÍA Y LA GESTIÓN DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Teniendo en cuenta que el proceso de enfermería es el marco de trabajo organizativo para la práctica de la enfermería en toda su amplitud, se debe considerar un apartado especial en el contexto de la aplicación de los tratamientos farmacológicos que, como ya se ha destacado, suponen un aspecto unido a la responsabilidad enfermera y trascendente para la realización de los cuidados.

El proceso de enfermería se compone de varias etapas que sistematizan el cuidado: valoración, diagnóstico, planificación, intervención y evaluación.

Es muy rara la ocasión en la que un paciente solicita asistencia médica y no recibe ningún tipo de prescripción farmacológica, sea ésta de corta o larga duración o con escasos efectos o efectos adversos, complicada o fácil de administrar, etc. Por eso, es muy importante conocer los datos que permitan disponer de un perfil de medicalización del paciente, así como también de una historia completa de medicación. Esto se debe realizar recogiendo la información pertinente, lo cual se hace en la etapa de valoración.

Valoración

La valoración es la etapa de recogida de información sobre el paciente. Los datos sobre fármacos van a dar un mapa objetivo sobre los antecedentes medicamentosos y actuales del paciente. Para obtener una historia completa de medicación, es necesario disponer de una guía que indique qué datos obtener como mínimo para realizar una conclusión o diagnóstico y detectar posibles problemas. En esta etapa, es imprescindible el uso de una técnica comunicativa adecuada que permita reunir los datos y, a la vez, mostrar empatía, respeto, aceptación, profesionalidad y escucha activa al paciente. Es decir, aunar los aspectos técnicos y humanísticos, tan importantes en todas las fases del cuidado del paciente.

Valoración por patrones funcionales de salud

En la etapa de valoración, es necesario recoger datos válidos y pertinentes en un marco teórico en el que las enfermeras realicen su aportación específica. La mayoría de las guías de valoración para la recogida de información se basan en el modelo que Gordon (1996) propone sobre el esquema patrones funcionales de salud (Ver Tabla 4).

Los patrones funcionales de salud representan el funcionamiento humano integral, la valoración por patrones describe un nivel más alto de complejidad que la valoración por órganos y sistemas, ya que garantiza la reunión de datos en todas las dimensiones de la persona. Se podría decir que en un patrón funcional de salud están comprometidos diversos aparatos y sistemas; por tanto, si se valora un patrón funcional de salud, se está valorando el todo.

Por ejemplo, en el patrón actividad-ejercicio se están valorando los sistemas cardiaco, respiratorio y neuromuscular, que serían las partes separadas de ese aspecto de la persona global.

Tabla 4. Patrones funcionales de salud, definición y algunos puntos de valoración relacionados con los tratamientos farmacológicos

PATRÓN FUNCIONAL	DEFINICIÓN	ASPECTOS A VALORAR RESPECTO A LA MEDICACIÓN
Percepción-control de la salud	Describe el patrón de salud y bienestar percibido por el paciente y cómo maneja su salud Incluye el nivel general de comportamientos de cuidados de salud, adherencia a prácticas preventivas de salud mental y física, prescripciones médicas o enfermeras, y seguimiento de tratamientos y cuidados	• Problemas anteriores con la farmacoterapia (alergias, efectos adversos, efectos secundarios, enfermedades que puedan determinar contraindicaciones de fármacos, limitaciones de ciertos fármacos, etc.) • Consumo de drogas • Medicamentos que toma habitualmente bajo prescripción • Automedicación, frecuencia de utilización de los fármacos, tipo (laxantes, antigripales, antiácidos, paracetamol, Aspirina®, etc.) • Información sobre la medicación prescrita • Conocimientos sobre el tratamiento • Manejo de la medicación y capacidad para administrársela
Nutricional-metabólico	Describe los patrones de consumo de alimentos líquidos relativos a las necesidades metabólicas y los patrones indicadores de provisión restringida de nutrientes. Incluye los patrones de alimentos y líquidos del individuo, las horas de comida diaria, los tipos y cantidad de alimentos, y líquidos consumidos, las preferencias particulares y el uso de suplementos dietéticos y vitamínicos, así como las medidas de la temperatura corporal y el peso	• Náuseas, vómitos, dispepsia, acidez • Problemas en la deglución • Temperatura • Alimentación intravenosa
Eliminación	Describe los patrones de la función excretora (intestino, vejiga, piel) de los individuos. Incluye la regularidad de la función, el uso de laxantes, los cambios en el patrón en cuanto a tiempo, forma, calidad o cantidad	• Estreñimiento • Diarrea • Sudoración excesiva • Poliuria, disuria, anuria
Actividad-ejercicio	Describe el patrón de ejercicio, actividad, tiempo libre y recreo. Incluye los requerimientos de consumo de energía de las actividades de la vida diaria, como lavarse, cocinar, comprar, comer, trabajar y mantenimiento del hogar. También están incluidos el tipo, la cantidad y calidad del ejercicio, y los deportes (si procede se incluyen los factores que interfieren con el patrón deseado o esperado por el individuo, como los déficit neuromusculares y las compensaciones, disnea, angina o calambres musculares con el esfuerzo). Se incluyen las referencias de cualquier lesión de la piel y la capacidad general de cicatrización, así como la condición de la piel, el pelo, las uñas, las membranas, las mucosas y los dientes	• Problemas en la movilidad • Temblores en las manos • Capacidad para el ejercicio: tipo, regularidad • Capacidad para las actividades de tiempo libre • Capacidad para el autocuidado • Grado de movilidad • Fuerza en las manos • Pulso: latidos/minuto, ritmo • Respiraciones: por minuto, ritmo, ruidos respiratorios • Tensión arterial • Apariencia general: nivel de energía
Sueño-descanso	Describe los patrones de sueño, descanso y relajación. Incluye los patrones de sueño y los periodos de descanso-relax durante las 24 horas. Incluye la percepción de la calidad y la cantidad de sueño y descanso, y la percepción del nivel de energía. También están incluidas las ayudas para dormir como las medicaciones o las rutinas empleadas a la hora de acostarse	• Hipersomnia • Insomnio • Agitación • Somnolencia • Nivel de percepción de descanso al levantarse
Cognitivo-perceptivo	Describe los patrones sensorio-perceptuales y cognitivos. Incluye la adecuación de los órganos de los sentidos, como la vista, el oído, el gusto, el tacto o el olfato. Las manifestaciones de percepción del dolor y cómo se trata éste. Las habilidades cognitivas como el lenguaje, la memoria, el juicio y la toma de decisiones	• Alteraciones en el oído, gusto, olfato y tacto • Dolor, tipo, si se calma con la medicación • Alteración de la memoria, lenguaje, juicio, toma de decisiones

Tabla 4. Patrones funcionales de salud, definición y algunos puntos de valoración relacionados con los tratamientos farmacológicos (continuación)

PATRÓN FUNCIONAL	DEFINICIÓN	ASPECTOS A VALORAR RESPECTO A LA MEDICACIÓN
Autopercepción-autoconcepto	Describe el patrón de autoconcepto y las percepciones de uno mismo. Incluye las actitudes acerca de uno mismo, la percepción de las capacidades cognitivas, afectivas o físicas; imagen; identidad; sentido de valía personal y patrón emocional general. El patrón de postura corporal y movimiento, contacto visual y patrones de voz y conversación	• Cómo percibe sus capacidades cognitivas: es capaz de reconocer si memoriza correctamente, si utiliza bien el lenguaje o se comunica adecuadamente • Cómo mantiene su postura corporal: erguido, deprimido, eufórico • Se expresa correctamente en el tono adecuado
Rol-relaciones	Describe el patrón de compromisos de rol y relaciones. Incluye la percepción de los roles más importantes y las responsabilidades en la situación actual de la persona. Están incluidas la satisfacción o alteraciones en la familia, trabajo, relaciones sociales y responsabilidades relacionadas con estos roles	• Vive solo o en familia. Estructura familiar • La familia depende de él • Problemas en el trabajo, con la familia • Se siente integrado en el núcleo socialfamiliar en el que está inmerso
Sexualidad-reproducción	Describe los patrones de satisfacción o insatisfacción de la sexualidad y el patrón reproductivo. Incluye la satisfacción percibida o las alteraciones en la sexualidad o en las relaciones sexuales. También incluye el estado reproductor en las mujeres, premenopausia o posmenopausia y los problemas percibidos	• Satisfacción en las relaciones sexuales • Cambios en el patrón de sexualidad: disminución de la libido, falta de interés, preocupaciones • Utilización de anticonceptivos • Uso de terapia hormonal sustitutiva (THS)
Afrontamiento-tolerancia al estrés	Describe el patrón general de adaptación y la efectividad del patrón en términos de tolerancia al estrés. Incluye la reserva o capacidad para resistir los cambios en la propia integridad, formas de tratar el estrés, sistemas de apoyo familiar o de otro tipo, y la habilidad percibida para controlar y dirigir situaciones	• Síntomas de índole similar a los del estrés físico: taquicardia, temblor, ansiedad • Cansancio • Tensión • Utilización de fármacos para relajarse, drogas o alcohol
Valores-creencias	Describe los patrones de valores, resultados o creencias (incluyendo las espirituales) que guían las decisiones o elecciones. Incluye lo que es percibido como importante en la vida y cualquier percepción o conflicto de valores, creencias o expectativas relativas a la salud	• Creencias sobre el efecto terapéutico del tratamiento, que lo hace más eficaz, lo cual supone también un elemento positivo en la medicación, que generalmente minora las reacciones adversas, debido a las creencias positivas • Rechazo a determinados tratamientos por las creencias religiosas

Valoración exhaustiva y valoración focalizada

Otro aspecto esencial de la valoración corresponde a su tipología. Los tipos de valoración exhaustiva y focalizada corresponden a diferentes niveles de obtención de información.

La valoración exhaustiva es un tipo de valoración global de la persona, en la que la enfermera recoge los datos de ésta para identificar áreas alteradas; luego, valora los 11 patrones de salud de forma sistemática con el fin de detectar áreas problema. La valoración exhaustiva se realiza una sola vez, al principio de la relación terapéutica o de la toma de contacto de la persona con el sistema de salud.

La valoración focalizada busca datos que completen la información una vez detectados los patrones comprometidos en el problema del paciente y se hace todas las veces que la situación lo requiera hasta la solución o alivio del problema. Los aspectos relacionados con la detección de problemas en la administración y control de los tratamientos farmacológicos tienen su espacio en estos dos tipos de valoración mencionados.

Cuando la enfermera realiza la valoración exhaustiva, recoge datos generales en el patrón percepción control de la salud, que informa sobre los conocimientos de la persona sobre el régimen terapéutico, las habilidades sobre el manejo del tratamiento, el nivel de cumplimiento de la medicación, así como de la automedicación, el abuso de sustancias, etc.; los problemas derivados de estos aspectos están catalogados como diagnósticos de enfermería y, como tales, forman parte del ámbito de responsabilidad independiente de la enfermería.

Por otro lado, estarían las complicaciones reales o potenciales de la medicación, los efectos adversos del tratamiento farmacológico; estos han de ser detectados precozmente para evitarlos en la medida de lo posible o tratarlos, si fuera necesario, o también, educar-informar al paciente sobre los mismos, para su reconocimiento y aceptación en algunos casos.

Es la valoración focalizada la que puede ser más idónea para obtener información sobre los efectos adversos de la medicación. La enfermera está obligada en estos casos a conocer los efectos secundarios de los tratamientos de los pacientes y focalizar la valoración sobre los patrones funcionales, posiblemente alterados por el régimen terapéutico específico (en la Tabla 5, se dan algunos ejemplos).

Por ejemplo, algunos antibióticos ß-lactámicos del grupo de las cefalosporinas pueden producir tromboflebitis cuando se administran por vía endovenosa; ello supondría para la enfermera tener que realizar valoraciones focalizadas programadas en el patrón actividad-ejercicio, en el que se encuentra incluida la piel. Otro ejemplo podría ser el de algunos antidepresivos IRS (inhibidores de la recaptación de serotonina), que generalmente pueden producir náuseas, por lo que se debería focalizar la valoración de forma periódica en el patrón nutricional-metabólico.

Diagnóstico

Después de llevar a cabo la valoración es necesario proceder a su análisis, mediante un proceso mental encaminado a reflexionar sobre los datos obtenidos con el fin de emitir la conclusión diagnóstica: el diagnóstico de enfermería, derivado de la función independiente de la enfermería.

En este proceso también es muy importante saber distinguir los problemas o complicaciones potenciales, derivados de la función interdependiente de la enfermería. Todo ello con el fin de que consten perfectamente identificados y registrados en la historia los elementos susceptibles de tratamiento enfermero en cualquier dimensión: independiente, dependiente e interdependiente. De ello se deriva un tipo de práctica denominada por Carpenito (2002) la práctica bifocal.

La práctica bifocal

Supone la identificación de problemas en las funciones propias y colaborativas, por tanto, el modelo de práctica bifocal supone dos dimensiones de actuación: la dimensión interdependiente, en la que se incluyen los problemas clínicos en los que las funciones son de colaboración con otros profesionales, fundamentalmente el médico; y la dimensión independiente, en la que se identifican los diagnósticos enfermeros, que representan la función propia de las enfermeras (Ver Cuadro 1).

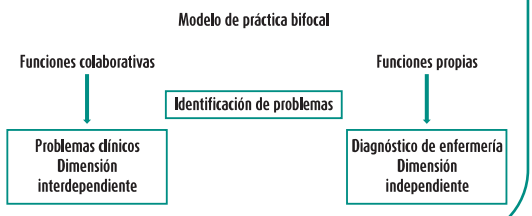
Problemas clínicos/colaborativos o interdependientes

Se definen como un *"problema de salud, real o potencial* (complicación), *que se centra en una respuesta fisiopatológica del cuerpo* (a un traumatismo, enfermedad, estudios diagnósticos o modalidades terapéuticas), *que las enfermeras son responsables de identificar y tratar en colaboración con los médicos"* (Alfaro, 2002). En lo que respecta al tema que se refiere a la terapia farmacológica, los problemas clínicos y

Tabla 5. Relaciones entre los tratamientos, sus efectos adversos y los patrones funcionales comprometidos

TRATAMIENTO	EFECTO ADVERSO POSIBLE	PATRONES COMPROMETIDOS
Ácido acetilsalicílico (AINE)	Irritación gástrica	Nutricional-metabólico
Bencilpenicilina	Alteraciones de la piel, nódulos, dolor, irritación	Movilidad-ejercicio
Antihistamínicos	Somnolencia	• Sueño-descanso • Percepción control de la salud
• Antineoplásicos • Intravenosos	Extravasación y necrosis de la piel y tejidos	Movilidad-ejercicio
Diuréticos	Desequilibrio electrolítico	Eliminación
• Laxantes • Estimulantes	Acostumbramiento y dolor abdominal	• Percepción-control de la salud • Nutricional-metabólico • Cognitivo-perceptivo
Paracetamol (a dosis altas)	Hepatotoxicidad	Nutricional-metabólico
Algunos antidepresivos	• Taquicardia • Temblor • Ansiedad • Disminución de la libido	• Afrontamiento-tolerancia al estrés • Sexualidad-reproducción • Autopercepción-autoconcepto
Antipsicóticos típicos	Hipotensión ortostática	Actividad-ejercicio
Ansiolíticos	• Apatía • Abulia • Cansancio • Disminución de las capacidades cognitivas	• Rol-relaciones • Cognitivo-perceptivo
Algunos antihipertensivos	Alteraciones del sentido del gusto	Cognitivo-perceptivo

Cuadro 1. Representación gráfica del modelo de práctica bifocal



complicaciones potenciales derivados de los tratamientos más habituales serían:

Terapia intravenosa
- Flebitis y tromboflebitis.
- Infiltración/extravasación.
- Sobrecarga de líquidos.
- Embolia gaseosa.

Medicación
Reacciones adversas (respuesta alérgica, respuesta exagerada, efectos secundarios e interacciones medicamentosas).

Diagnóstico de enfermería
Carpenito (2002) define el diagnóstico de enfermería como una *"declaración que describe una respuesta humana, una alteración real o potencial de los procesos vitales que las enfermeras identifican y disponen de actividades que las reduzcan, prevengan o eliminen que son del dominio legal y educativo de enfermería".* Esta definición establece muy claramente la función propia enfermera actual y contiene los siguientes rasgos distintivos que merece la pena destacar:

- Trata sobre una respuesta humana que puede ser un problema real o potencial.
- Para identificarlo se precisa de una valoración previa.
- Dicha valoración es consecuencia de un marco teórico propio. La sugerida por las autoras se refiere a la valoración por patrones funcionales de salud, de la que ya se han especificado algunos aspectos necesarios para recoger datos en lo que respecta a la farmacoterapia.
- Desarrolla el campo de decisión y acción independiente de la enfermería: las funciones propias.

En el caso de los aspectos relacionados con los tratamientos farmacológicos, se han seleccionado los siguientes diagnósticos enfermeros y complicaciones potenciales:

- Diagnósticos de enfermería:
  - Conocimientos deficientes sobre la medicación o régimen terapéutico.
  - Negación ineficaz.
  - Manejo efectivo del régimen terapéutico.
  - Manejo inefectivo del régimen terapéutico.
  - Incumplimiento del tratamiento.
- Complicaciones potenciales: efectos adversos del tratamiento farmacológico.

Planificación

En esta fase se establecen los pasos a seguir para el cuidado del paciente, es decir, el plan de cuidados. Si se considera que el propósito de este plan es favorecer unos cuidados que garanticen la comunicación y la continuidad asistencial y proporcionen las pautas para implantarlos y evaluarlos, se va a proponer un modelo de plan de cuidados estandarizado que puede servir de guía para cada uno de los problemas relacionados con la administración de tratamiento farmacológico. Se seguirán para ello los esquemas NANDA, NIC y NOC, que se refiere a los lenguajes estandarizados y sus relaciones, por lo que previamente se van a comentar con brevedad los aspectos relacionados con dichos lenguajes, su nacimiento y algunas propuestas para su utilización.

Los lenguajes
En este momento existen tres tipos de lenguajes taxonomizados que proporcionan un lenguaje a los profesionales para comunicarse y comunicar lo que realizan, entre ellos, con otros profesionales y con la población. Dichos lenguajes documentan la contribución de enfermería al cuidado del paciente y facilitan la aplicación del proceso enfermero, así como su evaluación, por lo que en cierta medida contribuyen a la mejora de los cuidados.

Dichos lenguajes, al estar codificados, permiten informatizar los planes y, por tanto, el acceso a la información clínica de los pacientes es más fácil y rápido.

Otra contribución muy importante se refiere a que facilitan el proceso enseñanza-aprendizaje de los estudiantes de enfermería, al aportar un mapa formativo muy complejo y coherente. A continuación, se hablará brevemente de cada uno de ellos.

NANDA *(North American Nursing Diagnosis Association)*
Comienza en 1973, en la Escuela de Enfermería de St. Louis (Missouri). Desde entonces, trabaja actualizando bianualmente los diagnósticos previamente revisados y probados. La terminología NANDA es un conjunto de 156 diagnósticos, que en la actualidad se utilizan en unos 20 países y han sido traducidos a nueve idiomas; dicha terminología ha evolucionado progresivamente, desarrollando un vocabulario diagnóstico enfermero codificado y preparado para un registro informatizado. Cada diagnóstico contiene una etiqueta, definición, características definitorias y factores de riesgo relacionados; además, para su aceptación para el desarrollo clínico ha debido ser verificado.

A continuación, se incorporan los diagnósticos seleccionados (etiqueta, definición, características definitorias y factores de riesgo) (Ver Tabla 6).

Tabla 6. Diagnósticos de enfermería y complicaciones potenciales relacionados con la terapia medicamentosa

DIAGNÓSTICOS DE ENFERMERÍA	CARACTERÍSTICAS DEFINITORIAS Y FACTORES RELACIONADOS
Conocimientos deficientes sobre la medicación o régimen terapéutico: falta de conocimientos sobre la forma en que la persona debe tomar la medicación o realizar un régimen terapéutico completo	**Características definitorias:** verbalización del problema, seguimiento inexacto de las instrucciones, comportamientos inapropiados o exagerados como histeria, hostilidad, agitación, apatía **Factores relacionados:** falta de memoria, falta de exposición, mala interpretación cognitiva, falta de interés en el aprendizaje, poca familiaridad con los recursos para obtener la información
Negación ineficaz: intento consciente o inconsciente de pasar por alto el conocimiento o significado de un acontecimiento para reducir la ansiedad o el temor en detrimento de la salud	**Características definitorias:** retraso en la búsqueda o rechazo de la atención sanitaria en detrimento de su salud, falta de percepción de la relevancia de los síntomas de peligro, automedicación, minimización de los síntomas **Factores relacionados:** están desarrollándose en la actualidad
Manejo inefectivo del régimen terapéutico: patrón en el que una persona experimenta o está en riesgo de experimentar dificultades para integrar en su vida diaria un programa de tratamiento de la enfermedad, de sus secuelas, de la reducción de los riesgos, etc.	**Características definitorias:** elecciones en la vida diaria ineficaces para cumplir los objetivos de un tratamiento o programa de prevención, verbalización de la dificultad con la regulación o integración de uno o más de los regímenes prescritos para el tratamiento de la enfermedad y sus efectos, o la prevención de complicaciones, verbalización de no haber realizado las acciones necesarias para incluir el régimen de tratamiento en los hábitos diarios **Factores relacionados:** complejidad del régimen terapéutico, conflicto de decisiones, demandas excesivas sobre un individuo o familia, conflicto familiar, déficit de conocimientos, falta de confianza en el régimen o en el personal de cuidados de salud
Manejo efectivo del régimen terapéutico: el patrón e integración en la vida diaria de la persona de un programa para el tratamiento de la enfermedad y de sus secuelas son satisfactorios para alcanzar los objetivos	**Características definitorias:** elección de actividades de la vida diaria apropiadas para alcanzar los objetivos del tratamiento o del programa de prevención, mantenimiento de los síntomas de la enfermedad dentro de los límites esperados, expresión verbal del deseo de manejar el tratamiento de la enfermedad y la prevención de secuelas, expresión verbal del intento de reducir los factores o situaciones de riesgo más frecuentes de progresión de la enfermedad y de sus secuelas **Factores relacionados:** pendiente de desarrollo
Incumplimiento del tratamiento: conducta de una persona o de un cuidador que no coincide con un plan terapéutico o de promoción de salud acordado entre él y un profesional del cuidado de la salud. La persona y el cuidador pueden respetarlo totalmente, sólo en parte o no cumplirlo en absoluto, lo que puede conducir a resultados clínicos efectivos parcialmente efectivos o inefectivos	**Características definitorias:** conducta indicativa de incumplimiento del tratamiento (por observación directa o por afirmaciones verbales del paciente o de otras personas significativas), evidencia de desarrollo de complicaciones, evidencia de exacerbación de los síntomas, no asistencia a las visitas concertadas, falta de progresos, pruebas objetivas (p. ej.: medidas fisiológicas, detección de marcadores fisiológicos) **Factores relacionados:** plan de cuidados en cuanto a duración excesiva, intensidad, falta de apoyos, complejidad, coste económico; factores individuales como falta de habilidades personales y de desarrollo, ideas o creencias negativas, sistema de valores individual contrario a la prescripción, falta de motivación
COMPLICACIONES POTENCIALES	
Efectos adversos del tratamiento farmacológico	

NIC *(Nursing Interventions Classification)*
La Clasificación de Intervenciones de Enfermería tiene sus comienzos en la Universidad de Iowa en 1987 (McCloskey y Bulechek). El equipo desarrolló una clasificación global estandarizada de las intervenciones que realizan las enfermeras. El centro de interés es la conducta enfermera, es decir, todo aquello que los profesionales de enfermería realizan para ayudar al paciente a avanzar hacia un estado deseado.

El lenguaje NIC incluye todas las intervenciones ejecutadas por las enfermeras: independientes, de colaboración y de cuidados directos e indirectos. Una intervención se define como "*todo tratamiento basado en el conocimiento y juicio clínico que realiza un profesional de enfermería para favorecer los resultados del paciente*". En el año 2000 se publicaron 486 intervenciones agrupadas en 30 clases y 7 campos para facilitar su uso, los campos son: fisiológico básico, fisiológico complejo, conductual, seguridad, familia, sistema sanitario y comunidad; a su vez, cada campo tiene diferentes niveles de intervención.

Cada intervención consta de una etiqueta, una definición y un conjunto de actividades documentadas bibliográficamente. La etiqueta y la definición son el contenido de la intervención que está estandarizado y que no puede cambiarse, sin embargo, las actuaciones derivadas pueden individualizarse mediante la elección de aquellas más adecuadas al problema; a partir de un listado de entre 30 y 10 actividades por intervención, se eligen las más adecuadas para un individuo o familia concretos.

A continuación, se incluyen 16 intervenciones relacionadas directamente con los diagnósticos de enfermería identificados en lo que respecta a la terapia farmacológica:

Intervenciones enfermeras relacionadas con los diagnósticos de enfermería identificados

Acuerdo con el paciente (campo conductual. Nivel: terapia conductual)

Definición: interacción con el paciente para negociar o reforzar un cambio de conducta específico.

Actividades
- Determinar con el paciente los objetivos de los cuidados animándolo a que identifique sus propios objetivos en términos positivos y analizar, conjuntamente, las circunstancias del entorno que pueden interferir en la consecución de los mismos.
- Animar al paciente a que reconozca sus puntos fuertes y débiles estableciendo límites de tiempo realistas, incorporando los acuerdos en documento consensuado con él.
- Proporcionar una copia del acuerdo al paciente, firmado y fechado.
- Enseñar al paciente a utilizar refuerzos positivos para mantener la conducta esperada, identificando los éxitos.

Apoyo emocional (campo conductual. Nivel: ayuda a situaciones difíciles)

***Definición*:** proporcionar seguridad, aceptación y ánimo en momentos de tensión (Ver Imagen 5).

Actividades
- Facilitar la expresión de sentimientos y creencias, comentando la experiencia emocional del paciente y ayudándole a reconocer sentimientos de ansiedad, ira o tristeza.
- Ayudar a que el paciente elabore sus propias respuestas a los miedos, favoreciendo la expresión de los mismos, incluso a través del llanto, como medio para ventilar emociones.
- Proporcionar ayuda en la toma de decisiones, apoyando a la persona en la elección de la alternativa más satisfactoria.

Apoyo espiritual (campo conductual. Nivel: ayuda a situaciones difíciles)

***Definición*:** ayudar al paciente a conseguir el equilibrio a través de sus creencias.

Imagen 5. Interaccionar con el paciente para reforzar un cambio de conducta

Actividades
- Utilizar técnicas de clarificación de valores para ayudar al paciente a identificar sus posibles conflictos en este campo.
- Facilitar el uso de los rituales en los que cree el paciente (meditación, oración y demás tradiciones y creencias religiosas).
- Mostrar disponibilidad a escuchar los sentimientos del paciente acerca de la enfermedad, los tratamientos y la muerte.

Apoyo en la toma de decisiones (campo conductual. Nivel: ayuda a situaciones difíciles)

***Definición*:** proporcionar información y apoyo a un paciente que debe tomar una decisión sobre cuidados sanitarios.

Actividades
- Respetar el derecho del paciente a recibir o no información, proporcionando la información solicitada por el paciente.
- Informar al paciente sobre la existencia de posibles tratamientos alternativos y sus consecuencias, ayudándole a identificar ventajas y desventajas de cada alternativa.
- Remitir a grupos de apoyo, si procede.

Aumentar el afrontamiento (campo conductual. Nivel: hacer frente a situaciones difíciles)

***Definición*:** ayudar al paciente a adaptarse a los factores estresantes, cambios o amenazas perceptibles que interfieran en el cumplimiento de las exigencias y papeles de la vida cotidiana.

Actividades
- Evaluar la capacidad del paciente para tomar decisiones.
- Ayudar al paciente a desarrollar una valoración objetiva del acontecimiento, proporcionando la información objetiva que precise respecto del diagnóstico, tratamiento y pronóstico, así como sobre los cuidados de enfermería.
- Facilitar que el paciente interactúe con personas (o grupos) que hayan pasado por la misma experiencia con éxito.
- Ayudar al paciente a clarificar los conceptos equivocados, fomentando un control gradual de la situación.
- Animar al paciente a evaluar sus respuestas.

Ayuda en la modificación de sí mismo (campo conductual. Nivel: terapia conductual)

***Definición*:** reafirmación del cambio autodirigido puesto en marcha por el paciente para conseguir metas personales importantes.

Actividades
- Valorar las razones del paciente para desear cambiar, ayudando a establecer metas realistas.
- Valorar los recursos personales y los apoyos sociales del paciente para conseguir la modificación de conducta deseada.
- Identificar con el paciente las estrategias más efectivas para el cambio de conducta.
- Pedir al paciente que registre las conductas y sus incidencias durante el tiempo de aprendizaje hasta su adquisición.
- Ayudar al paciente a formular un plan sistemático del cambio de conducta.
- Ayudar al paciente a identificar los éxitos conseguidos, incluso los más pequeños.
- Identificar con el paciente técnicas complementarias de ayuda para modificar la conducta (meditación, relajación, técnicas de modelado, etc.).

Declarar la verdad al paciente (campo conductual. Nivel: hacer frente a situaciones difíciles)

***Definición*:** uso de toda la verdad, verdad parcial o retardo de decisiones para fomentar la autodeterminación y el bienestar del paciente.

Actividades
- Clarificar los propios valores de la situación particular.
- Observar los valores del paciente, la familia, equipo de cuidados y la institución acerca de la situación particular, señalando las incoherencias entre las creencias expresadas y las conductas del paciente.
- Colaborar con otros profesionales en la elección de opciones para comunicar al paciente la verdad total o parcial o retardo de decisiones, así como su necesaria participación en las opciones.
- Determinar los riesgos para el paciente y uno mismo asociados con cada opción.
- Elegir una opción en función de las consideraciones éticas de la situación e inclinándose de manera más favorable hacia el uso de la verdad o la verdad parcial.
- Establecer una relación de confianza, decir la verdad con sensibilidad, calidez y franqueza.
- Remitir a otro profesional que pueda actuar como mediador por tener mejor relación, más conocimientos y habilidades para decir la verdad o más tiempo y capacidad para tratar con las consecuencias de decir la verdad.
- Permanecer con el paciente al que se le haya dicho la verdad y estar preparado para clarificar, dar apoyo y recibir las desaprobaciones.
- Atender a las señales verbales y no verbales, durante el proceso de comunicación, observando las respuestas del paciente a las interacciones, incluyendo alteraciones del dolor, intranquilidad, ansiedad, cambio de humor, implicación en los cuidados, capacidad para sintetizar nueva información, capacidad para manifestar sentimientos e informe de satisfacción con los cuidados, si procede.
- Registrar las respuestas del paciente en los diversos estadios de la intervención.

Educación sanitaria (campo comunidad. Nivel: cuidados de la salud de la comunidad)

***Definición*:** desarrollar y proporcionar instrucción y experiencias de enseñanza que faciliten la adaptación

voluntaria de la conducta para conseguir la salud en personas, familias, grupos o comunidades.

Actividades
- Identificar factores internos y externos que puedan mejorar o disminuir la motivación en conductas sanitarias, determinando los conocimientos y el estilo de vida de los individuos, familia o grupo diana.
- Utilizar estrategias de aprendizaje participativas para proporcionar el máximo de información sobre la medicación, el régimen terapéutico; usando los audiovisuales y tecnologías que apoyen la comprensión de la información.
- Determinar el apoyo familiar a conductas que favorezcan el seguimiento del tratamiento.
- Proporcionar a la persona información adecuada para que comprenda la utilidad de seguir las pautas terapéuticas específicas de los fármacos, con el fin de evitar resistencias, uso indebido, etc.

Enseñanza individual (campo conductual. Nivel: educación a pacientes)

***Definición*:** planificación, puesta en práctica y evaluación de un programa de enseñanza diseñado para tratar las necesidades particulares del paciente.

Actividades
- Determinar las necesidades de enseñanza del paciente, valorando su nivel de conocimientos y capacidades.
- Valorar la motivación del paciente para asimilar información específica (creencias sobre la salud, incumplimientos pasados, malas experiencias con cuidados/aprendizaje de salud).
- Determinar la secuencia de presentación de la información, seleccionando los métodos, estrategias y materiales educativos para la enseñanza del paciente y evaluando la consecución de los objetivos establecidos.
- Dar tiempo al paciente para que haga preguntas y discuta sus inquietudes.
- Incluir a la familia/ser querido si es posible.

Enseñanza: medicamentos prescritos (campo conductual. Nivel: enseñanza de los pacientes)

***Definición*:** preparación de un paciente para que tome de forma segura los medicamentos prescritos y observar sus efectos.

Actividades
- Enseñar al paciente a reconocer las características distintivas del medicamento/s, informando tanto del nombre genérico como del comercial (según nivel de comprensión), de la dosis, vía y duración de los efectos, así como también del propósito y acción de cada medicamento prescrito.
- Instruir al paciente acerca de la administración y aplicación de cada medicamento y evaluar la capacidad del paciente para administrarse los medicamentos él mismo.
- Enseñar al paciente a realizar los procedimientos necesarios antes de tomar la medicación como podría ser la comprobación del pulso y del nivel de glucosa e informarle de la conducta a seguir en el caso de pasar por alto una dosis o ingerir dosis erróneas, así como sobre las consecuencias de no tomar o suspender bruscamente la medicación y de los posibles efectos secundarios adversos de cada medicamento, enseñándole a reconocerlos y prevenirlos o paliarlos.
- Enseñar al paciente a almacenar correctamente los medicamentos (sin romper la cadena del frío si fuera preciso) e instruirle sobre las normas de asepsia adecuadas de los dispositivos de administración.
- Ayudar al paciente a desarrollar un horario de medicación escrito y con dispositivos adecuados a las capacidades de las personas (en el caso de ancianos puede ser conveniente preparar un pastillero con apartados para los diferentes horarios y días de la semana).
- Advertir al paciente de los riesgos asociados a la administración de medicamentos caducados, de la automedicación o de los consejos sobre fármacos de personas no profesionales.

Enseñanza: Procedimiento/tratamiento (campo conductual. Nivel: educación de pacientes)

***Definición*:** preparación de un paciente para que comprenda y se prepare mentalmente para un procedimiento o tratamiento prescrito.

Actividades
- Informar al paciente o familia acerca del propósito del procedimiento/tratamiento, duración esperada, finalidad, fecha y lugar.
- Describir la secuencia, así como los posibles efectos durante o después del procedimiento/tratamiento y también lo se que espera del paciente para conseguir un buen resultado.
- Explicar el procedimiento/tratamiento.
- Permitir al paciente que haga preguntas y discuta sus preocupaciones.

Enseñanza: Proceso de enfermedad (campo conductual. Nivel: educación de pacientes)

***Definición*:** ayudar al paciente a comprender la información relacionada con un proceso de enfermedad específico (Ver Imagen 6).

Actividades
- Evaluar el nivel actual de conocimientos del paciente relacionado con el proceso de enfermedad específico, instruyéndole sobre aquellas cosas que son importantes que comprenda.
- Informar sobre los posibles cambios de estilo de vida que puedan ser necesarios para evitar futuras complicaciones y/o controlar el proceso de enfermedad.
- Discutir las opciones de terapia/tratamiento.
- Describir las posibles complicaciones crónicas, si procede; instruyendo al paciente sobre las medidas para prevenir/minimizar los efectos secundarios de la enfermedad.
- Proporcionar el número de teléfono al que llamar si surgen complicaciones.

Imagen 6. Facilitar el tratamiento al paciente

Escucha activa (campo conductual. Nivel: potenciación de la comunicación)

***Definición*:** prestar atención y determinar el significado de los mensajes verbales y no verbales del paciente.

Actividades

- Centrarse completamente en la interacción eliminando prejuicios, presunciones, preocupaciones personales y otras distracciones.
- Favorecer la expresión de sentimientos, prestando atención a la conducta verbal y no verbal y a la coherencia entre las mismas.
- Escuchar, por si hay mensajes y sentimientos no expresados, así como determinar el significado de los mensajes no verbales que acompañan a las palabras expresadas, explorando con el paciente, actitudes, experiencias pasadas y la situación actual relacionada con el tratamiento.
- Utilizar técnicas de comunicación (clarificación, paráfrasis, señalamientos, reconducción, silencio funcional, etc.) para comprender el punto de vista del paciente.
- Evitar barreras a la escucha activa (minimizar sentimientos, ofrecer soluciones sencillas, interrumpir, hablar de uno mismo y terminar de manera prematura).

Guías del sistema sanitario (campo sistema sanitario. Nivel: medicación del sistema sanitario)

***Definición*:** facilitar al paciente la localización y la utilización adecuada de los servicios sanitarios.

Actividades

- Favorecer la accesibilidad del paciente, familia y grupo a los sistemas de salud, explicado sus derechos y deberes.
- Informar acerca de lo que supone firmar el consentimiento informado, cuando se utilizan fármacos que así lo requieran o cuando el paciente participe en ensayos clínicos.

Identificación de riesgos (campo seguridad. Nivel: control de los riesgos)

***Definición*:** análisis de los factores de riesgo potenciales y estrategias para disminuirlos. Facilitación del tratamiento.

Actividades

- Monitorizar las constantes vitales estableciendo una rutina según las necesidades del paciente e instaurar una valoración rutinaria de riesgos (controles de laboratorio, etc.).
- Valoraciones focalizadas de los patrones posiblemente comprometidos, exploraciones físicas, etc.
- Revisar la historia anterior en busca de evidencias que nos aporten información sobre riesgos actuales y registrar sistemáticamente lo observado.
- Determinar el cumplimiento de los tratamientos médicos y de cuidados.
- Enseñar al paciente a identificar síntomas que le alerten sobre efectos adversos o complicaciones de los tratamientos.

Manejo de la medicación (campo fisiológico complejo. Nivel: control de fármacos)

***Definición*:** facilitar la utilización segura y efectiva de los medicamentos prescritos y de libre dispensación.

Actividades

- Identificar los fármacos que el paciente emplea de forma habitual, sean estos prescritos con o sin receta médica.
- Determinar los factores que puedan impedir al paciente tomar los fármacos en la forma prescrita.
- Enseñar al paciente y familia los métodos de administración de los fármacos, determinando el impacto del uso de la medicación en el estilo de vida del paciente.
- Vigilar la eficacia de la administración de la medicación y observar los efectos terapéuticos de la medicación administrada, así como los posibles efectos adversos.
- Observar si se producen interacciones no terapéuticas por la medicación.
- Desarrollar estrategias conjuntas con el paciente para potenciar el cumplimiento del régimen terapéutico.
- Proporcionar información acerca del uso de medicamentos de venta libre y la influencia que pueden tener en su situación.
- Conocer si el paciente está usando remedios caseros basados en su cultura y la influencia que pueden tener sobre él.

Otras intervenciones (NIC) recogidas en el nivel fisiológico complejo y relacionadas con el control de fármacos

- Administración de analgésicos.
- Administración de analgésicos: intraespinal.
- Administración de medicación.
- Administración de medicación: enteral.
- Administración de medicación: epidural.
- Administración de medicación: inhalación.
- Administración de medicación: interpleural.
- Administración de medicación: intradérmica.
- Administración de medicación: intramuscular.
- Administración de medicación: intraósea.
- Administración de medicación: intravenosa.
- Administración de medicación: oral.
- Administración de medicación: ótica.
- Administración de medicación: rectal.
- Administración de medicación: reservorio ventricular.
- Administración de medicación: subcutánea.
- Administración de medicación: vaginal.
- Asistencia en la analgesia controlada por el paciente.
- Mantenimiento de dispositivos de acceso venoso.
- Sedación consciente.

NOC *(Nursing Outcomes Classification)*

La Clasificación de Resultados de Enfermería (CRE) en español comienza con un equipo de investigación de la Universidad de Iowa (Jonson y Maas, 1991). El objetivo fue desarrollar una clasificación de los resultados de los pacientes que se correlacionan con los cuidados enfermeros para evaluar los resultados de las intervenciones enfermeras. Los resultados de los pacientes son el criterio para juzgar el éxito de una intervención.

La NOC incluye resultados individuales, familiares y comunitarios influidos por las intervenciones enfermeras independientes y de colaboración. Un resultado se define como "*un estado, conducta o percepción variable de un paciente o cuidador familiar sensible a las intervenciones de enfermería y conceptualizado a niveles medios de abstracción*". Cada resultado NOC contiene una etiqueta, una definición y una lista de indicadores para evaluar el estado del paciente, una escala de Likert de 5 puntos para medir el desarrollo del estado del paciente y un listado de referencias bibliográficas.

A continuación, se exponen los resultados de enfermería que se consideran relacionados con los diagnósticos y las intervenciones:

Conducta de cumplimiento

***Definición*:** acciones basadas en el asesoramiento profesional para promocionar el bienestar, la recuperación y la rehabilitación.

***Indicadores de cumplimiento*:** comunica seguir la pauta prescrita y solicita la pauta prescrita.

Escala de Likert

• Nunca manifestada	1
• Raramente manifestada	2
• En ocasiones manifestada	3
• Manifestada con frecuencia	4
• Constantemente manifestada	5

Conducta terapéutica

***Definición*:** acciones personales para paliar o eliminar una patología.

Indicadores de cumplimiento

- Cumple el régimen terapéutico recomendado.
- Cumple el régimen de medicación.
- Supervisa los efectos secundarios del tratamiento.

Escala de Likert

Aceptación: estado de salud

***Definición*:** reconciliación con las circunstancias de salud.

Indicadores de cumplimiento
- Reconoce la realidad de la situación de salud.
- Toma decisiones relacionadas con la salud.
- Realiza tareas de cuidados personales.

Escala de Likert

Control del riesgo

***Definición*:** conocimiento y conducta en salud.

Indicadores de cumplimiento
- Reconoce el riesgo.
- Desarrolla estrategias de control de riesgo efectivas.
- Reconoce cambios en el estado de salud.

Escala de Likert

Control de la ansiedad

***Definición*:** acciones personales para eliminar o reducir sentimientos de aprensión y tensión por una fuente no identificable.

Indicadores de cumplimiento
- Busca información para reducir la ansiedad.
- Utiliza estrategias de superación efectivas.
- Controla la respuesta de ansiedad.

Escala de Likert

Control del miedo

***Definición*:** acciones personales para eliminar o reducir los sentimientos incapacitantes de alarma secundarios a una fuente identificable.

Indicadores de cumplimiento
- Busca información para reducir el miedo.
- Utiliza estrategias de superación efectivas.
- Controla la respuesta de miedo.

Escala de Likert

Control del síntoma

***Definición*:** acciones personales para minimizar los cambios adversos percibidos en el funcionamiento físico y emocional.

Indicadores de cumplimiento
- Reconoce el comienzo del síntoma, así como la persistencia e intensidad del mismo.
- Reconoce la frecuencia del síntoma.
- Utiliza medidas preventivas.
- Refiere control de los síntomas.

Escala de Likert

Conocimiento: régimen terapéutico

***Definición*:** grado de comprensión transmitido sobre el régimen terapéutico específico.

Indicadores de cumplimiento
- Describe la justificación del régimen terapéutico.
- Describe los efectos esperados del tratamiento.
- Ejecuta el procedimiento terapéutico.

Escala de Likert

Conocimiento: medicación

Definición: grado de la comprensión transmitida sobre el uso seguro de la medicación.

Indicadores de cumplimiento
- Declara el nombre correcto de la medicación.
- Describe las acciones y efectos indeseables de la medicación.
- Describe las posibles interacciones con otros fármacos.
- Describe la administración correcta de la medicación.

Escala de Likert

Creencias sobre la salud: amenaza percibida

***Definición*:** convicción personal de que un problema de salud es grave y puede tener consecuencias negativas para el estilo de vida.

Indicadores de cumplimiento
- Se preocupa por la enfermedad o lesión.
- Percibe la gravedad de la enfermedad o lesión.
- Percibe que el trastorno puede ser de larga duración.
- Percibe el impacto sobre el estilo de vida actual y futuro.

Escala de Likert

Participación: decisiones sobre asistencia anitaria

***Definición*:** involucrar al personal en la selección y evaluación de opciones de cuidados de salud.

Indicadores de cumplimiento
- Reivindica la responsabilidad de tomar decisiones.
- Busca información.
- Define opciones disponibles.
- Identifica el apoyo disponible para conseguir los resultados deseados.
- Declara la intención de actuar según la decisión.

Escala de Likert

MEDICAMENTOS Y NECESIDADES TERAPÉUTICAS

La utilización de fármacos se inscribe en un proceso de solución de problemas, cuyo eje fundamental son los usuarios, que permite que interactúen todos los agentes implicados para proporcionar una atención de calidad y un servicio completo y coherente en el que la

información tiene un papel esencial. Los países desarrollados están constatando graves problemas, con aumento de la morbilidad e incluso de la mortalidad asociadas no sólo a prescripciones médicas sino también al uso indebido o irracional de fármacos por parte de los usuarios. En efecto, no siempre se emplean los fármacos de la manera apropiada y se están detectando problemas asociados a automedicación de entre los que destaca el uso indebido de antibióticos, antidepresivos, etc. (Ver Imagen 7).

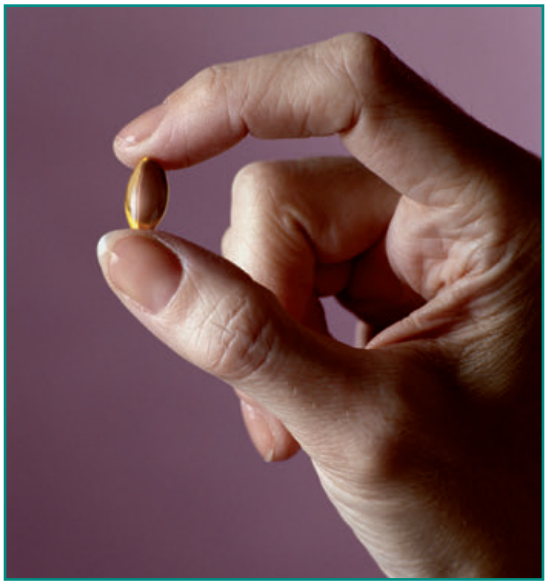


Imagen 7. No siempre se utilizan los fármacos de manera apropiada y cada vez se detectan más problemas

Automedicación

Sin embargo, las acciones de autocuidado son inherentes al ser humano. Dorotea Orem ha conceptualizado el autocuidado como las acciones de cuidado personal que los seres humanos necesitan en su vida cotidiana y que puede ser modificado por diferentes factores como: *"el estado de salud, las condiciones ambientales y los efectos del cuidado médico"*. Se concibe a la persona como capaz de tomar decisiones sobre su salud y de utilizar los recursos de los que dispone para contribuir a su bienestar y desarrollo humano. Se ha pensado durante un tiempo que lo que afectaba a la salud-enfermedad de las personas pertenecía al campo de acción de los profesionales de la salud, que los fármacos tenían que ser indicados por los médicos y que la responsabilidad de los usuarios era seguir las indicaciones terapéuticas, pero este modelo de interacción, que apenas dejaba margen a la autonomía y capacidad de decisión de los usuarios, está siendo seriamente cuestionado. La automedicación debería ser entendida como *"la voluntad y la capacidad de las personas-pacientes para participar de manera inteligente y autónoma, es decir, informada, en las decisiones y en la gestión de las actividades preventivas, diagnósticas y terapéuticas que les atañe"* (Baos, 1996). Las pequeñas molestias o problemas relacionados con la salud que se presentan en la vida cotidiana se pueden solucionar o paliar con iniciativas que toma la propia persona o familia recurriendo a técnicas o medicamentos útiles y seguros si están debidamente informados; ello evita interferencias con la vida laboral, desplazamientos y esperas innecesarias, al mismo tiempo que alivia la presión asistencial sobre los sistemas de atención públicos.

Estas conductas de automedicación pueden inscribirse en los hábitos de consumo de la población que ve los medicamentos como un bien de consumo más que puede contribuir a paliar molestias o problemas crónicos. Los medicamentos, en principio, más adecuados para la automedicación (especialidades farmacéuticas publicitarias, EFP) sólo constituyen una pequeña parte de los fármacos consumidos por iniciativa de las personas; estos medicamentos tienen unas características definidas por la OMS (Ver Tabla 7).

Pero la adquisición directa, sin receta, afecta a muchos fármacos y puede provocar problemas si no se realiza una automedicación responsable; en este sentido, conviene destacar el uso tan extendido de analgésicos, antibióticos, sedantes, antiinflamatorios, etc. La búsqueda de ayuda profesional se articula cuando los

Tabla 7. Características de las especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP)

Eficaces: sobre los síntomas que motivan su empleo, que en general deben ser de naturaleza autolimitada, es decir, no dar lugar a una agravación de los mismos
Fiables: dar una respuesta consistente y suficientemente rápida para que quienes lo consuman noten sus efectos
Seguros: para poder emplearse en situaciones de buen pronóstico y en problemas de fácil identificación por personas no profesionales de la salud
Empleo fácil y cómodo: para que el usuario no requiera conocimientos especiales
De amplio margen terapéutico: para evitar que los errores de dosificación tengan repercusiones graves
Prospecto claro: con indicaciones de consulta al médico o farmacéutico ante otros efectos

individuos perciben riesgo importante para su salud o incapacidad para realizar las actividades de la vida cotidiana; la creencia de que un síntoma representa una enfermedad está mediada por la novedad de la experiencia y la formación personal de significado. Este último factor está condicionado por el nivel de información sobre problemas de salud y la influencia del entorno familiar y social.

El consumo de medicamentos no es inocuo, sólo es razonable exponerse al riesgo de sus potenciales efectos secundarios cuando sus posibles beneficios están justificados. Seguir las indicaciones médicas no conlleva una garantía total de inocuidad, pero es innegable que los profesionales están en mejores condiciones para proporcionar consejo y prescribir los fármacos más adecuados a la situación clínica.

Sería complejo enumerar todos los factores que intervienen en las prácticas de autoconsumo de fármacos, por lo que se señalarán solamente algunos de los más significativos. El impacto de la publicidad sobre fármacos en los medios de comunicación audiovisual está siendo una estrategia de los laboratorios para incitar el consumo de productos y crear necesidades en la población, cuestión que suele pasar desapercibida en las sociedades de mercado occidentales.

Ello se relaciona con la búsqueda rápida de soluciones o satisfacciones a los problemas de la vida cotidiana; se han medicalizado los procesos vitales, sustituyéndose la relación terapéutica entre profesionales y usuarios por consumo de fármacos para evitar eventuales molestias sin preguntarse cuáles son sus causas y, en consecuencia, las soluciones adecuadas. Los estilos de vida saludables se han reconocido como uno de los determinantes de la salud, pero no siempre las campañas de educación sanitaria obtienen los efectos deseados, porque modificar conductas no saludables es más costoso que comprar un medicamento para paliar el insomnio, la obesidad, el colesterol, etc.

Los medicamentos se ven como productos eficaces en sí mismos, la publicidad y la posibilidad de adquisición directa, es decir, sin el necesario concurso de los profesionales, favorecen que la decisión de tomarlos pase cada vez más a los usuarios sin que los poderes públicos puedan remediarlo. *"La posición del medicamento se sustenta en la asunción de su eficacia y en el valor simbólico que transmite a la población"* (Comelles, 1993). Por esta razón, desde la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) se realizan recomendaciones dirigidas a paliar los problemas relacionados con los errores y el autoconsumo de fármacos; entre ellas se puede destacar: el diseño de prospectos de más fácil comprensión evitando instrucciones o expresiones ambiguas, consultar al farmacéutico las indicaciones, dosis, etc.

Farmacorresistencia

Probablemente, la mejor forma de ejemplificar el uso indebido de fármacos sea recurriendo a los antibióticos como un grupo farmacológico paradigmático cuyo consumo se ha extendido entre la población ante signos de infección. Estos han sido la mejor arma para luchar contra las enfermedades infecciosas, pero pueden convertirse en su aliado porque su uso indiscriminado o incorrecto está limitando su actividad.

Las resistencias microbianas se están produciendo por la combinación de numerosos factores interrelacionados por el uso indebido de ellos, pero con una importante contradicción: en los países ricos se produce un abuso de los mismos en procesos de origen vírico o infecciones leves que no precisarían su uso, mientras que en los países pobres no pueden disponer del tratamiento o lo acortan por falta de recursos.

La conclusión es la misma en los dos casos, el aumento de las resistencias de los microorganismos, que se transmiten genéticamente a su descendencia y los hace cada vez más inmunes a los antibióticos. Ello está provocando el aumento de enfermedades infecciosas resistentes a los tratamientos habituales y el consiguiente aumento de costes para su tratamiento.

Los mecanismos de acción de los antibióticos son diversos y a veces múltiples, pero se pueden articular en torno a las siguientes variables: los que impiden la síntesis de ácidos nucleótidos o de proteínas de la pared bacteriana y los que alteran la membrana de la célula bacteriana sobre la que actúan.

Sin embargo, las bacterias tienen capacidad de adaptación y de desarrollar resistencia frente a la acción de los antibióticos, de modo que les impiden ejercer su acción. Existe una resistencia natural o intrínseca en las bacterias que carecen de diana para un antibiótico (por la falta de pared en el micoplasma en relación con los betalactámicos); una resistencia adquirida por mutaciones genéticas y una resistencia transmisible (la más importante por su trascendencia) que está mediada por plásmidos, transposones o integrones que pueden pasar de una bacteria a otra.

Fundamentalmente, los mecanismos de resistencia son: inactivación del antibiótico por enzimas, especialmente la betalactamasa (muchas bacterias son capaces de producirla); modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana; o alteración por parte de la bacteria de su punto diana. Como conclusión, una cepa bacteriana puede desarrollar varios mecanismos de resistencia a uno o varios antibióticos y un antibiótico puede ser inactivado por diferentes mecanismos y diversas especies bacterianas, por lo que su estudio es un tema complejo.

Una de las infecciones más frecuentes se localiza en las vías respiratorias altas; en muchos casos son procesos benignos causados por virus que remiten en pocos días sin necesidad de tratamiento antibiótico y que, sin embargo, se lleva a cabo, lo que representa un coste familiar o social y propicia la aparición de resistencias. También hay que tener en cuenta las resistencias que

se producen, como consecuencia de la utilización de antibióticos, de forma masiva e indiscriminada en veterinaria; los animales cuya carne es de consumo habitual están tratados con antibióticos y ello es otro factor importante y a considerar cuando se habla de resistencia a antibióticos.

La mejor forma de proceder ante una infección sería realizar un estudio microbiológico que identificara el microorganismo que causa la infección y el antibiótico más adecuado para combatirla, pero eso supone tiempo sin tratamiento; por lo que la elección terapéutica se dirige a indicar antibióticos de amplio espectro; dejando la identificación del germen para los casos en los que hay resistencias al tratamiento.

Este fenómeno está provocando que se promuevan estrategias para propiciar un uso más racional de los medicamentos, para que la resistencia se reduzca al mínimo y para que las generaciones futuras puedan seguir utilizando medicamentos eficaces. La resistencia no es un fenómeno nuevo, desde hace tiempo, se ha percibido como una amenaza. Para combatirla se están produciendo nuevos desarrollos de familias modificadas, creándose la ilusión de que se podrían soslayar las resistencias e ir por delante de los agentes patógenos. Sin embargo, se está pagando muy cara esta actitud; la generación de medicamentos nuevos no progresa al mismo ritmo que las resistencias, se está estancando, tiene un coste cada vez mayor y son pocos los incentivos para elaborar antimicrobianos de nueva generación que permitan combatir los problemas mundiales relacionados con la farmacorresistencia.

Usar los antibióticos de forma racional y adecuada constituye una obligación individual y social para mantener sus beneficios y lograr un equilibrio correcto entre necesidades clínicas y disminución de las resistencias microbianas

PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN. LA SEGURIDAD DEL PACIENTE

El concepto de problemas relacionados con la medicación ha sido explicitado como una interferencia en los resultados esperados o deseados en la salud de los pacientes y que requiere una acción por parte de los agentes de salud o del propio paciente. Son numerosos los estudios que, desde una visión epidemiológica, se están promoviendo sobre la utilización de medicamentos por la población o los usuarios individuales. Pretenden evaluar los beneficios terapéuticos y los problemas asociados con el uso de fármacos tales como: los perjuicios que pueden ocasionar, las patologías que aparecen como consecuencia directa de la terapéutica farmacológica y los costos económicos y sociales asociados al uso incorrecto de los mismos.

Los problemas derivados del uso indebido de medicamentos, los efectos adversos de los mismos y los errores asistenciales relacionados con la atención son las causas que provocan un mayor número de riesgos para la seguridad de los usuarios. Los riesgos asistenciales son de diversa índole (accidentes hospitalarios, complicaciones quirúrgicas, infecciones, etc.), pero se puede convenir que los problemas más frecuentes son los derivados del uso de medicación.

Este capítulo se centrará en los problemas relacionados con los errores de medicación, por considerar que los efectos adversos o secundarios de los fármacos se detallan en el capítulo de Farmacovigilancia (Ver Capítulo 4).

El error de medicación como concepto alude a un incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando estos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del consumidor o usuario. Estos incidentes, considerados como errores emergentes, pueden estar relacionados con: la práctica médica, enfermera, farmacéutica y/o con los procedimientos o sistemas de organización del trabajo. Incluyen aspectos relacionados con la prescripción, claridad en el registro escrito, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, información, seguimiento y uso (Ver Imagen 8). El término nos parece más apropiado que el de error

Imagen 8. El correcto almacenaje

médico puesto que incluye una gran variedad de incidentes de índole diversa y, además, no está tan cargado de valor y culpabilidad; los errores de medicación incluyen un elevado número de variables e implicaciones de responsabilidad para diferentes profesionales e, incluso, para los propios usuarios. La necesidad de prevenirlos hace que se implanten medidas de detección y control. Pueden estar relacionados con la práctica profesional de médicos o enfermeras (fallos de prescripción, comunicación, administración), con los procesos de venta farmacéuticos (etiquetado, envasado, preparación, dispensación, etc.) o con el uso indebido por parte de los consumidores (automedicación, no seguimiento del tratamiento pautado, confusión e inapropiada utilización).

La información, el conocimiento y registro sistemático de los errores que se cometen, sea cual sea su agente, permitirán analizar las causas y diseñar sistemas de prevención. Los errores se suceden en todos los ámbitos de actividad humana, eliminarlos completamente es imposible, pero sí se pueden reducir las posibilidades de que se produzcan si se dispone de sistemas de detección y corrección antes de que tenga consecuencias para los pacientes. La mayoría de los errores son multicausales e incluyen problemas relacionados con los modos de organización de la atención sanitaria, razón por la que es preciso vencer las resistencias de los profesionales en la notificación de los mismos, pues sólo se pueden prevenir los riesgos que se detectan. Los errores de medicación se producen por fallos en el proceso de utilización de los medicamentos y se deben analizar como errores del sistema. No se deben considerar como errores humanos exclusivamente, pensando que la solución se limita a encontrar al individuo "culpable" del error. No se trata de buscar quién causó el error, sino de analizar qué circunstancias motivaron el error. El proceso de empleo de los medicamentos es muy complejo y en él intervienen diferentes colectivos. Los errores de medicación pueden ocurrir en cualquiera de las etapas de dicho proceso y en su mayoría se producen por múltiples fallos o deficiencias en el mismo. Existen, por tanto, múltiples posibilidades de prevenirlos y se necesita la participación y el esfuerzo de todos los implicados para lograr evitarlos.

En España, el Instituto para el uso seguro de medicamentos (ISMP-España) actúa como una delegación del estadounidense *Institute for Safe Medication Practices (ISMP)* y mantiene actualizado un registro de errores, así como documentación de apoyo a profesionales y pacientes para la prevención y el control de estas situaciones de riesgo, entre otros, relación de nombres de medicamentos y de dosis que inducen a error, listado de medicamentos de alto riesgo, cuestionarios de autoevaluación para hospitales, manual de información a pacientes. Todos ellos se pueden consultar en su página web: www.ismp-espana.org.

Los problemas relacionados con la medicación son una cuestión emergente; ello, sin duda, está relacionado con el envejecimiento de la población y la consiguiente demanda de productos farmacéuticos que se emplean para retrasar y tratar enfermedades crónicas, aliviar el dolor y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, el aumento del consumo y la frecuencia del recurso al autotratamiento de los individuos conllevan un incremento de riesgos de sufrir EM. Los profesionales médicos, enfermeros y farmacéuticos intervienen en el proceso asistencial, ellos prescriben, administran o dispensan fármacos y deben actuar como fuentes de información y asesoramiento para los usuarios. Por ello, junto con las medidas sistémicas, se pone de manifiesto la necesidad de un diálogo y comunicación eficaz para mejorar la seguridad de los usuarios (Ver Imagen 9).

Imagen 9. El control de los errores relacionados con la medicación es una labor multidisciplinar

MEDICAMENTOS GENÉRICOS

El crecimiento del gasto público en España se cifra anualmente en torno a un 10% anual. Ello está poniendo en cuestión las posibilidades de desarrollo sostenible del sistema. Una parte sustancial del mismo se debe a la factura farmacéutica: mientras que en la UE ésta se sitúa en torno al 15% sobre el total del gasto sanitario, en nuestro país el porcentaje se eleva al 20% y sigue aumentando. Las principales causas del crecimiento de este gasto son el envejecimiento de la población y la continua aparición de nuevas y costosas medicinas que la sanidad pública financia y el incremento de la población objeto de cobertura; pero esta situación no sólo le afecta a España, la estructura demográfica de la población y los problemas clínicos son

compartidos en la UE. El problema del incremento del gasto público es complejo y no tiene fácil solución, sin embargo, países de nuestro entorno están abordando el problema extendiendo el uso de los medicamentos genéricos, que cuestan habitualmente entre el 10% y el 25% menos que los de la marca que los patentó, siendo igual de eficaces y seguros y contribuyendo a disminuir el gasto farmacéutico de la sanidad pública y de los propios usuarios.

Con el objeto de aclarar el panorama actual se revisa la clasificación de las especialidades farmacéuticas en la Tabla 8.

Para paliar este incremento se han elaborado ciertas disposiciones en la UE con la finalidad de reducir el gasto en medicamentos. Entre ellas figura la promoción y uso de genéricos y la incentivación de su venta en las farmacias. Para conseguirlo, se están estableciendo políticas de incremento del margen de beneficios. Pero la tradición en el consumo de genéricos es todavía escasa en España y, como en otros productos, los intereses económicos, la marca del fabricante, su prestigio y las campañas de promoción y publicidad influyen sobremanera en todos los agentes implicados en el proceso de atención a la salud: profesionales y consumidores.

Los productos genéricos ya están disponibles, pero sus ventas representan el 5% del gasto farmacéutico total, mientras que en Alemania alcanzan el 40% y en el Reino Unido el 50% con el consiguiente ahorro para los consumidores y para la sanidad pública.

La garantía de calidad de las Especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFG) tiene que estar avalada por las administraciones públicas; así se establecen una serie de requisitos sanitarios, legales y técnicos para ser autorizada su comercialización (Ver Tabla 9).

Tabla 8. Clasificación de especialidades farmacéuticas

Medicamentos originales: son fármacos que entrarían en la categoría de innovadores, registrados y comercializados por un laboratorio, fruto de importantes esfuerzos de investigación, concebidos con finalidad diagnóstica o terapéutica de problemas de salud. Los descubrimientos suelen patentarse para compensar la inversión realizada de forma que durante un tiempo (hasta diez años) el laboratorio descubridor del producto tiene el monopolio de su comercialización

Licencia: son fármacos fabricados por otros laboratorios diferentes a los que tienen la patente, pero que han obtenido una licencia para proceder a la fabricación

Copia: son fármacos originales fabricados y comercializados por diferentes laboratorios cuando ha vencido la patente; son nuevas marcas comerciales que pueden tener la misma composición, dosis y presentación que la del medicamento del que han sido copiados. Su denominación suele ser una marca de fantasía, aunque pueden existir copias con el nombre del principio activo bajo la Denominación Común Internacional (DCI) o la Denominación Oficial Española (DOE), seguido del nombre del fabricante. A veces, estos últimos son denominados "falsos genéricos" si no se ha demostrado su bioequivalencia con el medicamento innovador, mientras que si han pasado las pruebas se introduce en el envase las siglas EQ para indicar que son equivalentes o intercambiables

Especialidad farmacéutica genérica: es la especialidad con la misma farmacéutica e igual composición cuantitativa y cualitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia cuyo perfil de eficacia y seguridad está suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia.
Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que haya demostrado su bioequivalencia. Ley del Medicamento 13/1996, de 30 de diciembre

Tabla 9. Requisitos de las especialidades farmacéuticas genéricas (EFG)

REQUISITOS SANITARIOS, LEGALES Y TÉCNICOS QUE DEBEN CUMPLIR LAS EFG

Sanitarios	Legales	Técnicos
• Tener igual composición cualitativa y cuantitativa en principio activo que el medicamento original • Ser seguras y eficaces • No tener un margen terapéutico demasiado estrecho ni características de biodisponibilidad que desaconsejen su aprobación como EFG • Poder demostrar su calidad • Ser esencialmente similares a la especialidad farmacéutica de referencia • Estar correctamente identificadas • Figurar en el etiquetado las siglas EFG	Para autorizar su producción y comercialización deben haber transcurrido diez años desde que se patentó o haber sido autorizado como EFG en un país de la UE Es posible adaptar los "falsos genéricos" o copia siempre que cumplan los requisitos establecidos	Deben demostrar su equivalencia terapéutica con el medicamento innovador a fin de poder garantizar su intercambiabilidad. Esta condición se demuestra mediante ensayos clínicos

Actualmente, son numerosos los laboratorios prestigiosos de todo el mundo que fabrican este tipo de medicamentos. Las grandes empresas farmacéuticas cuentan con subdivisiones que, dentro de la compañía y con otro nombre, se dedican a la fabricación exclusiva de genéricos. Estos preparados ofrecen una garantía equivalente a la del fármaco original y se presume que liberalizarán en cierto grado el mercado farmacéutico e, incluso, según algunas opiniones, impulsarán una nueva competencia que incentivará el desarrollo de nuevos productos y fomentará la investigación. Alemania y Reino Unido, que gozan de una consolidada cultura de consumo de medicamentos genéricos, pueden presumir de las mayores inversiones en Investigación y Desarrollo (I+D) en el sector farmacéutico.

El cambio de mentalidad, de cultura sobre los genéricos, pasa por el incremento de concienciación de los médicos como responsables de la facultad de prescribir medicamentos; sólo si se recetan más genéricos, los usuarios los verán sin recelos como fármacos seguros y eficaces. Además, comportan ventajas a la hora de la prescripción, ya que la terapéutica será indicando el principio activo y su dosis, y no se precisará recordar marcas comerciales. Para vencer la desconfianza que podrían mostrar los consumidores hacia los genéricos, y si se quiere generar una cultura de ahorro y racionalidad en el consumo de medicamentos, se necesita una eficaz labor de información a los usuarios.

La obligatoriedad de dispensar los medicamentos prescritos tiene varias excepciones, se puede proceder a su sustitución en las farmacias considerando los siguientes factores:

- Sustitución por causa legítima: cuando el medicamento no esté en existencias y sea imposible poderlo dispensar con la celeridad debida, en cuyo caso sería recomendable sustituirlo por una EFG, ya que ésta ofrece garantías de bioequivalencia.
- Sustitución genérica cuasi obligatoria: se están fijando precios de referencia para determinados principios activos, de forma que su sustitución debe realizarse por EFG bioequivalentes de precio inferior al de referencia. No obstante, el usuario puede elegir la marca prescrita pagando la diferencia respecto al precio de referencia.
- Sustitución de una prescripción de EFG: una EFG sólo podrá ser sustituida por otra EFG, es decir, por el mismo principio activo o DCI y no por otro tipo de especialidad farmacéutica.
- Sustitución por delegación: si se prescribe una DCI o DOE indicando EFG, sin indicar el fabricante, se supone que el farmacéutico puede dispensar el preparado de entre los autorizados para ese principio activo.

Medicamentos esenciales: estrategia farmacológica de la OMS

Las innovaciones científicas en el campo de la farmacología han propiciado el avance en el tratamiento de enfermedades que antes conllevaban sufrimiento, discapacidad e incluso la muerte temprana. Ello supone que se ha incrementado la esperanza y la calidad de vida de una parte de la población mundial. Sin mbargo, los desarrollos no han sido igualitarios, en los países del tercer mundo la falta de accesibilidad a medicamentos básicos está dando lugar a problemas políticos, ético-sociales y económicos.

La salud para todos es un principio ético básico, razón por la que se están desarrollando estrategias por parte de la OMS. *"Los medicamentos esenciales son aquellos que sirven para satisfacer las necesidades de atención de la salud de la mayoría de la población; por consiguiente, deben hallarse disponibles en todo momento en las cantidades adecuadas y en las formas farmacéuticas que se requieran, y a un precio asequible para una persona y para la comunidad"* (OMS, 2000).

Incluso se está estudiando la posibilidad de crear un sistema mundial de vigilancia de precios de medicamentos contra las enfermedades que afectan a los países pobres. Pese a los problemas, la OMS ha puesto en marcha una estrategia farmacéutica con el objetivo de *"contribuir a salvar vidas y mejorar la salud. Reduciendo la enorme brecha existente entre las posibilidades que ofrecen los medicamentos esenciales y la situación de millones de personas, para quienes los medicamentos no están disponibles, son inasequibles, no satisfacen los criterios de inocuidad, tienen una calidad insuficiente o no se utilizan de forma adecuada"* (OMS, 2002). La estrategia se fundamenta en cuatro acciones:

- La selección y utilización de medicamentos esenciales: la primera lista la elaboró un comité de expertos en 1977, revisándose de forma periódica cada dos años. La propuesta es crear una biblioteca de la OMS de medicamentos esenciales, con directrices clínicas, guía de precios de medicamentos e información sobre la calidad de los mismos.
  Los análisis de costo-eficacia contribuyen a ampliar el acceso a los medicamentos esenciales aprovechando al máximo los recursos disponibles. Su aplicación sistemática en la intervención de enfermedades cardiovasculares permite evaluar tratamientos específicos, incidencia en factores de riesgo como hiperlipidemias o enfermedades crónicas como diabetes o cáncer. El programa apoya el desarrollo de un plan estratégico para fortalecer la promoción de la medicina basada en la evidencia (MBE).
- Precios asequibles: la OMS está trabajando para mantener publicaciones de información sobre precios. La Oficina Regional para Europa ha creado una red de información sobre fijación de precios y reembolsos de gastos en medicamentos. Pero para favorecer la accesibilidad se está promoviendo la idea de "fijación diferencial de precios", sometiendo el proceso a una atenta vigilancia para garantizar la transparencia y sostenibilidad.
- Financiación adecuada y sostenible: el incremento del gasto farmacéutico es una de las preocupaciones básicas de los sistemas públicos de atención sanitaria; el problema de los costes crecientes afecta a todos los

países, pero en especial a los que cuentan con escasos recursos, razón por la que sería interesante establecer medidas de financiación, creación de fondos estratégicos, donación de medicamentos, etc.
- Sistemas fiables de salud y suministro: si bien la competencia entre empresas, las compras en grandes cantidades o la negociación bilateral de precios pueden contribuir a abaratar los costes, estas prácticas no están exentas de riesgos. Es necesario que los productos farmacéuticos estén debidamente acreditados e inspeccionados para verificar su calidad y que se controle la importación y la exportación.

En un ambiente en que se están reevaluando las funciones públicas y privadas en cuanto a los productos farmacéuticos, es importante identificar las funciones estatales esenciales como son: la formulación de políticas, la legislación sobre medicamentos, el establecimiento de normas profesionales, la garantía del acceso a los medicamentos y la promoción del uso racional de los medicamentos. Los fármacos esenciales de calidad pueden salvar vidas, aliviar el dolor y prevenir enfermedades, principalmente, de las poblaciones más pobres y vulnerables. Son la base de cualquier programa de salud pública para reducir la morbilidad, la mortalidad, el incremento del gasto farmacéutico y, en consecuencia, pueden suponer un alivio para el gasto total en salud de un país.

La OMS ha publicado, como parte de la estrategia "Salud para Todos", una guía mundial de referencia para garantizar un uso eficaz de los 325 fármacos que actualmente se encuentran en la lista de medicamentos esenciales. Este listado modelo supone la primera publicación que facilita información exhaustiva sobre los citados medicamentos especificando en cada caso las indicaciones terapéuticas, la posología, los efectos adversos, las contraindicaciones y las advertencias pertinentes. Se confecciona con el fin de concentrar los esfuerzos farmacéuticos en las afecciones prioritarias y los medicamentos de calidad que resulten de una mejor relación costoeficacia e inocuos y sean lo más asequibles posible.

En vista de su considerable impacto en la calidad y el costo de los tratamientos, "*la estrategia consistente en hacer una selección de medicamentos esenciales, con indicaciones sobre la manera de emplearlos debidamente, es la más eficaz para promover un acceso equitativo a la atención de salud*" (OMS, 2002).

Se actualizó recientemente para incluir 12 antirretrovirales esenciales para el tratamiento del VIH/SIDA. La mayoría de los medicamentos que integran la lista son fármacos ampliamente conocidos y de probada eficacia que no están sujetos a patentes y pueden obtenerse de diversas fuentes.

El empleo correcto de este instrumento permitirá mejorar la seguridad de los pacientes y limitar gastos evitables en medicamentos. Las malas prácticas en materia de prescripción de medicamentos son muy comunes en todos los países del mundo y hacen que los tratamientos sean ineficaces y peligrosos, y que las enfermedades se agraven o prolonguen, además de causar daños a los pacientes. Por otro lado, este organismo internacional advierte que los tratamientos inadecuados incrementan los gastos que recaen en el paciente, el sistema de seguro médico o el Estado. La lista modelo puede resultar particularmente útil en el caso de los países en desarrollo, donde las publicaciones comerciales y de promoción a menudo constituyen la única fuente de información sobre los medicamentos a la que tienen acceso el personal de salud, los prescriptores de medicamentos y los pacientes, y estos agentes no siempre pueden acceder a una información objetiva sobre los medicamentos.

ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos tienen un interés esencial; antes de que un fármaco se lance al mercado es necesario realizar una serie de pruebas clínicas que permitan evaluar su seguridad y eficacia. Las pruebas pueden conllevar riesgos para los sujetos participantes en el ensayo y por ello son objeto de regulación legislativa.

La Ley 25/1990, del Medicamento dedica el Título III a regular la realización de ensayos clínicos y el Real Decreto 561/1993, determina las funciones y responsabilidades concretas de los agentes implicados en la realización de los ensayos clínicos, así como los requisitos necesarios para su aprobación. El ámbito de aplicación normativo se refiere a todas las pruebas que se realicen en España con sustancias consideradas como medicamentos incluyendo: radiofármacos, hemoderivados, alergenos y plantas medicinales.

Se define el ensayo clínico con medicamentos como toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento (estudio en que los sujetos sean asignados a uno u otro grupo de intervención terapéutica de forma aleatoria, o bien se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual) a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines:

- Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.
- Estudiar una sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica o bien probar una especialidad farmacéutica en condiciones de uso distinto de las autorizadas.

No se considerará ensayo clínico la administración de la sustancia o medicamento a un solo paciente en el ámbito de la práctica médica habitual con el único propósito de conseguir un beneficio para el mismo, de acuerdo con lo previsto en el Artículo 23, del Real Decreto 561/1993, referente al uso compasivo de

medicamentos. La práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico no ampararán, en ningún caso, ensayos clínicos no autorizados, ni la utilización de remedios secretos o no declarados a la autoridad sanitaria.

Aspectos éticos

Los ensayos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiendo a estos efectos los contenidos de la declaración de Helsinki y posteriores actualizaciones. Se obtendrá y documentará el consentimiento informado, libremente expresado, de cada uno de los sujetos del ensayo antes de su inclusión en el mismo.

El consentimiento informado es imprescindible, supone la constancia de que el sujeto otorgue libremente su consentimiento tras ser informado y antes de ser incluido en un ensayo clínico, evitando todas las personas implicadas en la investigación clínica cualquier influencia sobre el sujeto participante en el ensayo. El consentimiento informado es el procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico después de haber comprendido la información que se le ha dado acerca de los objetivos del estudio, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades (Ver Imagen 10).

El documento del consentimiento informado acredita que dicho consentimiento ha sido otorgado, expresándose preferentemente por escrito o, en su defecto, de forma oral ante testigos independientes del equipo investigador que lo declararán por escrito bajo su responsabilidad. En aquellos ensayos sin interés terapéutico particular para el sujeto, su consentimiento constará necesariamente por escrito. En los casos de sujetos menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal, tras haber recibido y comprendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El consentimiento del representante legal y el del menor, en su caso, será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal, previamente a la realización del ensayo. En el caso excepcional en que por

Imagen 10. Consentimiento informado

Tabla 10. Principios básicos para la seguridad de los participantes en ensayos clínicos

Que los datos preclínicos sobre el producto en estudio sean razonablemente suficientes para garantizar que los riesgos para el sujeto participante en el ensayo sean admisibles
Que el estudio se base en los conocimientos actuales disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en el mismo
Que la importancia de la información buscada justifique el riesgo al que se exponen los sujetos participantes en el ensayo clínico
Que las experiencias a las que se van a someter los sujetos sean equivalentes a las que corresponden con su situación médica, psicológica, social y educacional
Que del ensayo se obtengan conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación de importancia vital para entenderla, prevenirla o curarla y que no puedan ser obtenidos de otro modo
Que todas las partes implicadas guarden la confidencialidad, tomándose medidas para evitar el acceso a los datos de personas no autorizadas

la urgencia de la aplicación del tratamiento no fuera posible disponer del consentimiento del sujeto o de su representante legal en el momento de su inclusión en el ensayo clínico, el investigador informará de este hecho al comité ético de investigación clínica y al promotor, explicando las razones que han dado lugar al mismo.

En cualquier caso, esta situación deberá estar prevista en el protocolo del ensayo clínico aprobado por el correspondiente comité ético de investigación clínica y, únicamente, procederá cuando tenga un específico interés terapéutico particular para el paciente. El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno. Para garantizar la seguridad de los sujetos, deben cumplirse una serie de principios (Ver Tabla 10).

Se consideran requisitos y obligaciones para el investigador en un ensayo clínico los siguientes:

- El investigador principal es quien dirige la realización práctica del ensayo y firma, junto con el promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él.
- Solamente podrá actuar como investigador principal un profesional sanitario suficientemente calificado para evaluar la respuesta a la sustancia o medicamento objeto de estudio, con experiencia en investigación y en el área clínica del ensayo propuesto y con reconocidos criterios de ética e integridad profesional.
- En todo caso, los ensayos clínicos en humanos se efectuarán bajo la vigilancia de un médico con la necesaria competencia clínica.
- Son obligaciones del investigador:
  - Estar de acuerdo y firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.
  - Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos.
  - Obtener el consentimiento informado de los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.
  - Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta.
  - Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.
  - Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo.
  - Informar regularmente al comité ético de investigación clínica de la marcha del ensayo.
  - Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo al mismo con su firma.

RETIRADA Y RECICLADO DE FÁRMACOS Y ENVASES

La retirada de los medicamentos inservibles puede constituir un problema; si no se toman medidas pasan a la basura o a las aguas residuales y pueden contaminar el medio ambiente. Conscientes del problema, la directiva comunitaria 94/62 obliga a los Estados miembros a responsabilizarse de la gestión de los envases comercializados en el mercado y a legislar en materia de prevención y reducción del impacto medioambiental. Como respuesta a este requerimiento, la Ley 11/97, sobre Envases y Residuos implica a todos los sectores y los agentes que operan en el mercado (incluido el farmacéutico) para que gestionen la recogida y reciclado de los medicamentos no útiles por haber finalizado su uso o estar caducados.

El Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases (SIGRE) se crea como una sociedad sin ánimo de lucro, promovida y financiada por los laboratorios a través de Farmaindustria. Este proceso de institucionalización suple el trabajo que de forma voluntaria venían realizando de forma aislada Farmacéuticos Mundi, una ONG que recogía medicamentos en desuso y que se ha visto condicionada por las directrices de la OMS contrarias a

la recuperación de restos de medicamentos para acciones humanitarias.

Para retirar los medicamentos en condiciones fiables, tanto los parcialmente usados como los caducados, se están instalando en las farmacias unos contenedores especiales para que se puedan retirar y se eviten perjuicios al medio ambiente (puntos de recogida SIGRE). Otro efecto beneficioso de esta acción es posibilitar que en los domicilios particulares (en ocasiones minifarmacias particulares con fármacos caducados, abiertos o sin prospecto) se puedan desechar los fármacos en desuso con el consiguiente beneficio para la seguridad familiar. Pero esta campaña difícilmente tendrá éxito si no cuenta con el apoyo de los consumidores; la concienciación social es básica, porque depende de la sensibilidad y colaboración de todos los ciudadanos. Ningún medicamento debe tirarse a la basura por el bien de todos y del medio ambiente. Es necesario indicar que no se han de depositar en los contenedores SIGRE materiales como termómetros, prótesis, radiografías, jeringuillas, gafas, etc.

Los residuos recogidos son enviados a una planta de selección que separa los diferentes materiales y posteriormente los pasa a la planta especializada para su reciclado (papel, vidrio, cartón, etc.) o eliminación (medicamentos) siguiendo las normas legislativas.

RESUMEN

- En este capítulo se ha reflexionado sobre la importancia de la terapia farmacológica en sus múltiples dimensiones. Para ello se han analizado, en una primera parte, los aspectos generales y las responsabilidades enfermeras en la administración de tratamientos: órdenes médicas, tipos de órdenes, principios generales de la administración de fármacos y normas para la calidad en su administración, entre otros. También se han estudiado los tipos de preparados (sólidos, líquidos y gaseosos) y las formas más adecuadas para su almacenaje. Además, y puesto que el trabajo de enfermería en la administración de fármacos se debe desarrollar inmerso en una metodología propia de cuidados, se ha pretendido organizar los cuidados que se derivan de esta práctica de acuerdo a dicho sistema. Por tanto, se ha desarrollado una propuesta de valoración exhaustiva y focalizada de acuerdo al modelo de valoración de Gordon (1996) sobre patrones funcionales de salud.

- Dado que la responsabilidad en la intervención de la enfermera se desarrolla en dos dimensiones: interdependiente e independiente, se ha definido dicha responsabilidad de acuerdo al modelo de práctica bifocal de Carpenito (2002). En este modelo quedan bastante claras las dos dimensiones, incluyendo los problemas colaborativos (complicaciones en los tratamientos o reacciones adversas) en la dimensión interdependiente, así como la administración de la medicación. Del mismo modo, los diagnósticos enfermeros derivados de la administración de la terapia farmacológica se han incluido en la dimensión independiente. Así mismo, los diagnósticos identificados corresponden a la taxonomía NANDA e incluyen definición, características definitorias y factores relacionados. Más adelante se han incorporado igualmente las nuevas taxonomías relacionadas con las intervenciones enfermeras (NIC) y los resultados (NOC), seleccionando aquellos directamente relacionados con la administración de los medicamentos y su uso. En este mismo apartado se finaliza con una propuesta de plan de cuidados estandarizado en el que se pueden observar las relaciones NANDA (clasificación de diagnósticos de enfermería), NOC (clasificación de resultados) y NIC (clasificación de intervenciones).

- En una segunda parte, se ha reflexionado sobre medicamentos y necesidades terapéuticas. Se realiza un análisis sobre la automedicación, tan extendida hoy en día, destacando los factores que intervienen en esta cuestión tan compleja y las consecuencias sobre la seguridad de los usuarios. Se apunta el interés de fenómenos tan preocupantes como la farmacorresistencia y los problemas relacionados con la medicación. Se reflexiona sobre los medicamentos genéricos y su importancia social, así como sobre los medicamentos esenciales como parte de la estrategia farmacológica de la OMS para favorecer su acceso.

- Por último, se destacan las cuestiones relativas a los ensayos clínicos y los aspectos ético-legales derivados de su aplicación, así como algunas advertencias sobre la retirada y el reciclaje de los medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ackley BJ, Ladwig GB. Manual de diagnósticos de enfermería. Guía para la planificación de cuidados. 7ª ed. Madrid: Editar; 2006.
- Alfaro R. Aplicación del proceso enfermero. 5ª ed. Barcelona: Masson; 2005.
- Baos Vicente V. Sin receta. La automedicación correcta y responsable. Madrid: Temas de Hoy; 1996.
- Carpenito LJ. Manual de diagnósticos de enfermería. 9ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002.
- Comelles J. La utopía de la atención integral en salud. Autocuidado, atención primaria y atención institucional. En: Álvarez Dardet C, Porta M. Revisiones en Salud Pública. Vol. 3. Barcelona: Masson; 1993.
- Díez Rodrigálvez MV, Martín Sobrino N (coord.) Consenso sobre atención farmacéutica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría General Técnica; 2002.
- Gordon M. Manual de diagnósticos enfermeros. 10ª ed. Barcelona: Mosby/Doyma Libros; 2003.
- Johnson M, Meridean M, Moorhead S. Clasificación de Resultados de Enfermería (CRE), Nursing Outcomes Classification (NOC). 2nd ed. Madrid: Harcourt-Mosby; 2006.
- Johnson M, Bulechek G, McCloskey J, Maas M, Moorhead S. Diagnósticos enfermeros, resultados e intervenciones: interrelaciones NANDA, NOC y NIC. 2ª ed. Madrid: Harcourt-Mosby; 2006.
- McCloskey J, Bulechek GM. Clasificación de intervenciones de enfermería (CIE), Nursing Interventions Classification (NIC). 2nd ed. Madrid: Harcourt-Mosby; 2006.
- North American Nursing Diagnosis Association (NANDA). Diagnósticos enfermeros: definiciones y clasificación 2005-2006. Madrid: Harcourt; 2005.
- Organización Mundial de la Salud. Lista Modelo de la OMS. 5ª ed. Marzo 2007. [En línea]: [fecha de acceso: 25 de marzo de 2008] URL disponible en: www.who.int/medecines/publications/SpanishEML15.pdf
- Organización Mundial de la Salud. Calidad de la atención: seguridad del paciente. Informe de la Secretaría de la OMS A55/13. Ginebra: OMS; 2002.

2 Farmacocinética

Rosa Fuentes Chacón

Objetivos

- Conocer los conceptos generales relacionados con la farmacocinética.
- Identificar las diferentes vías de administración de fármacos.
- Conocer los factores que influyen en la absorción en cada vía de administración y las ventajas y desventajas de cada una de ellas.
- Proporcionar los conocimientos necesarios para asumir las responsabilidades de enfermería en la administración de fármacos y realizar esta administración de forma adecuada.
- Conocer los distintos factores que influyen en la distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos.

INTRODUCCIÓN

Para que un fármaco actúe debe existir una cantidad de éste en el órgano diana capaz de producir un efecto determinado.

La farmacocinética, además de estudiar descriptivamente los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación, también analiza estos procesos de forma cuantitativa, lo que permite definir y cuantificar parámetros como la velocidad de absorción del fármaco, su biodisponibilidad (cantidad del fármaco sin modificar que llega a la sangre), la vida media de eliminación (tiempo necesario para que la concentración plasmática del fármaco se reduzca a la mitad) y la concentración plasmática total de fármaco desde el momento de su administración hasta su eliminación total (representación gráfica que incluye toda la superficie o área bajo la curva y que relaciona las distintas concentraciones del fármaco durante todo el tiempo que éste permanece en plasma).

FARMACOCINÉTICA. GENERALIDADES

La farmacocinética puede definirse como el estudio del comportamiento o evolución temporal, desde un punto de vista cuantitativo, de los fármacos en el organismo, desde que son administrados hasta que se eliminan. Por tanto, abarca el estudio de los procesos de entrada del fármaco en el organismo, llegada al lugar de acción, metabolización y salida del mismo. Los componentes básicos de la farmacocinética se abrevian en la serie LADME (liberación del fármaco del preparado farmacológico, absorción o paso del fármaco a la sangre, distribución de éste en el organismo, metabolización y eliminación) (Ver Cuadro 1). El proceso de liberación está relacionado fundamentalmente con la farmacotecnia y no será objeto de estudio en este tema.

Los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación ocurren de forma simultánea en el organismo; por tanto, tras la administración de un fármaco puede haber moléculas de éste que se estén absorbiendo, mientras otras ya han comenzado el proceso de eliminación.

Para seguir estos pasos en el organismo, el fármaco debe atravesar distintas barreras a través de las membranas celulares para lograr su distribución y alcanzar el órgano efector donde producirá su efecto. Los mecanismos que permiten al fármaco estos "movimientos" de paso por el organismo son la difusión pasiva, la difusión facilitada, el transporte activo, la difusión a través de poros y la pinocitosis (Ver Imagen 1).

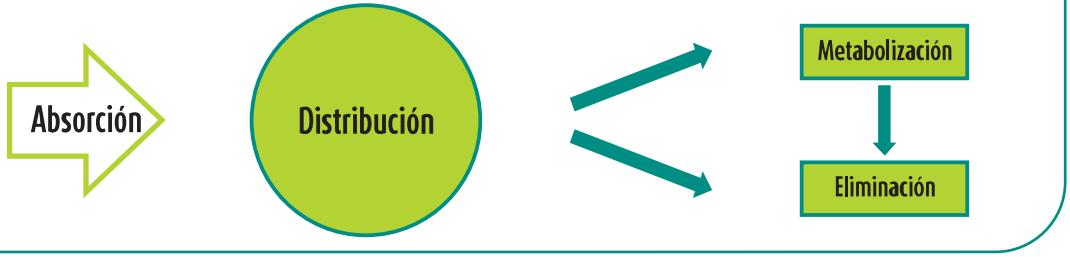
La mayoría de los fármacos atraviesan las membranas a favor de un gradiente de concentración por difusión pasiva. En la difusión facilitada existen moléculas transportadoras especiales para ciertos fármacos que no poseen la suficiente liposolubilidad y no tienen un peso molecular lo bastante pequeño para atravesar la membrana con facilidad. Al igual que la difusión simple, depende del gradiente de concentración y, además, es saturable y puede existir competición con otros fármacos o sustancias endógenas por el transportador.

El transporte activo se lleva a cabo en contra de un gradiente de concentración mediante la participación de transportadores específicos, siendo estos componentes de la membrana celular, generalmente de naturaleza proteica, que forman un complejo con el fármaco a transportar, difundiendo hacia el lado opuesto de la membrana donde el transportador libera el principio activo.

El paso a través de poros implica que el fármaco tenga un bajo peso molecular y sea hidrosoluble, ya que los poros están llenos de agua. Por último, la pinocitosis es un mecanismo utilizado por algunos fármacos de elevado peso molecular y en el cual la membrana engloba al fármaco y forma pequeñas vesículas hacia el interior de las células desde las que el fármaco será liberado.

Generalmente, los fármacos liposolubles (no polares o no ionizados) atraviesan fácilmente las membranas celulares ya que éstas tienen una naturaleza lipídica; la mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles y, por tanto, poco ionizados. Por el contrario, el paso se ve dificultado si el fármaco no es liposoluble (polar o ionizado).

Cuadro 1. Procesos que sigue el fármaco en el organismo



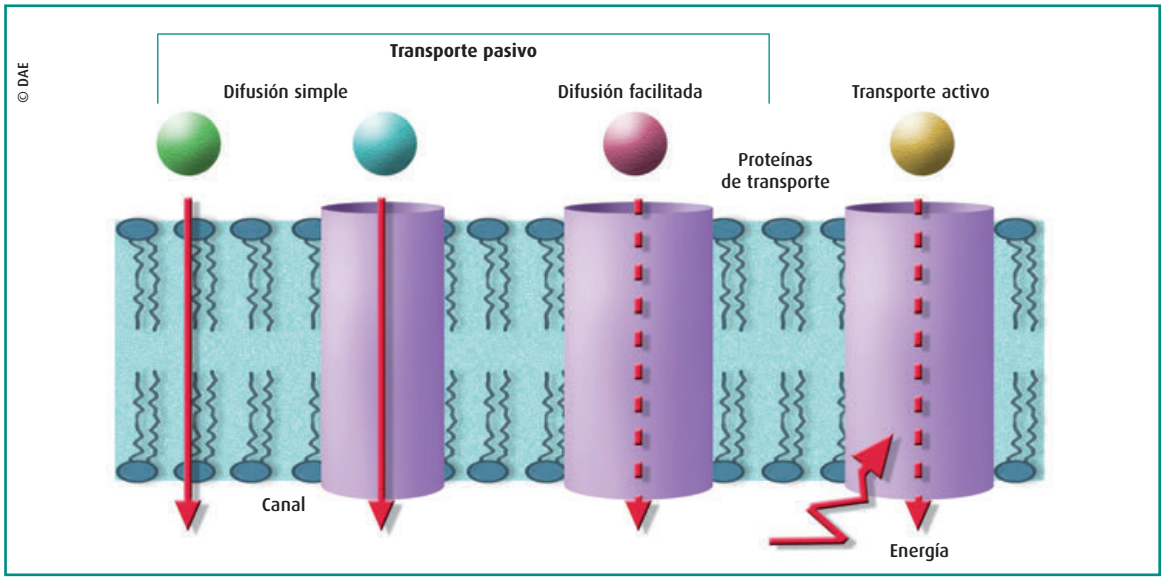


Imagen 1. Esquema de los mecanismos más frecuentes de paso de fármacos a través de las membranas celulares

ABSORCIÓN DE LOS FÁRMACOS

La absorción es el paso de las moléculas de un fármaco a la sangre. Todos los fármacos, excepto los que se administran por vía tópica con el fin de producir efectos locales, deben entrar en la circulación para así poder llegar al lugar de acción y ejercer su efecto terapéutico.

Existen numerosos factores que influyen en la absorción de un fármaco como, por ejemplo, la vía de administración, el sitio de absorción, la solubilidad, la superficie de absorción, la concentración, el flujo sanguíneo y las posibles alteraciones en el área de absorción. Así, por ejemplo, la absorción será mayor cuanto mayor sea la superficie de absorción y el flujo sanguíneo, ya que será mayor el área implicada en el proceso de intercambio y una gran vascularización en la zona permite el paso más rápido del fármaco a la circulación favoreciéndose el proceso de transferencia.

En cuanto a las distintas vías de administración, cada una de ellas influye de forma diferente en la absorción del fármaco. Así, por ejemplo, la vía respiratoria permite una absorción rápida, ya que los fármacos inhalados son absorbidos rápidamente a través de la red capilar pulmonar pudiendo producir efectos inmediatos, mientras que los fármacos administrados por vía oral presentan una velocidad de absorción lenta, puesto que deben atravesar el tracto gastrointestinal.

La absorción de los medicamentos administrados por vía parenteral varía, a su vez, en función del tipo de administración. Así, en la vía subcutánea o en la intramuscular la absorción depende fundamentalmente de la vascularización de los tejidos; la vascularización en los músculos es mayor que en el tejido subcutáneo, por lo tanto, un fármaco administrado por vía intramuscular se absorberá con más rapidez que si se administra por vía subcutánea, aunque en algunos casos se elige esta última para producir un efecto más prolongado en el tiempo al ser la absorción más lenta.

A continuación se describen las principales vías de administración de fármacos.

Vía oral

Es la vía de administración más frecuente y consiste en introducir el preparado farmacológico en la boca para ser deglutido. Es una vía de fácil administración, cómoda y, generalmente, más económica en comparación con los preparados para administración por otras vías. Tiene como inconvenientes que algunos fármacos pueden tener sabor desagradable o producir irritación gástrica, y que no se puede utilizar en pacientes con dificultad para deglutir, en pacientes que presentan vómitos y en enfermos inconscientes (Ver Imagen 2).

Además, la absorción por esta vía se ve modificada por numerosos factores como la motilidad (el aumento del peristaltismo disminuye la absorción), la inactivación de algunos fármacos por los jugos digestivos o en el medio ácido del estómago, el flujo sanguíneo, la solubilidad (para que el fármaco atraviese las membranas lipídicas de las células debe ser liposoluble), el tipo de preparado farmacológico (las soluciones y suspensiones en estado líquido se absorben con mayor rapidez que los comprimidos o las cápsulas) y factores químicos como el pH (los fármacos ácidos, como los salicilatos, que no se ionizan en el medio ácido del estómago, se absorben fácilmente, mientras que los básicos no se absorben hasta alcanzar el intestino delgado, en el que existe un pH más básico).

Imagen 2. Administración de fármacos por vía oral

Por otro lado, cuando los fármacos se ingieren con alimentos, la superficie de contacto es menor y, por tanto, también será menor la velocidad de absorción. Cuando el estómago contiene alimentos, el contenido se vacía lentamente al duodeno, retardando así la absorción del fármaco, además, algunos componentes de los alimentos se pueden unir a determinados fármacos formando complejos que no pueden atravesar la mucosa gastrointestinal disminuyendo la absorción y, por tanto, reduciendo la eficacia del medicamento.

Los fármacos administrados por esta vía se pueden absorber en el estómago y en el intestino, no obstante, la mayor fracción de absorción se produce a nivel del intestino delgado por sus características más favorables como, por ejemplo, su gran superficie de absorción. A continuación, el fármaco pasa directamente a la circulación portal y a través del hígado a la circulación sistémica; esto puede conllevar que el fármaco sea metabolizado e inactivado en el hígado antes de llegar a la circulación sistémica (efecto de primer paso), lo que puede suponer la necesidad de administrar dosis mayores.

Debido a esto, los fármacos que sufren un considerable efecto de "primer paso" no se administran por vía oral.

Los revestimientos entéricos de algunos preparados farmacológicos para administración por vía oral sólo se destruyen al llegar al intestino, por tanto, evitan la inactivación del fármaco en el medio ácido del estómago y ejercen un efecto protector de la posible irritación producida por el fármaco sobre la mucosa gástrica. Los fármacos que disponen de este revestimiento nunca deben disolverse ni triturarse antes de su administración.

Vía sublingual

Consiste en depositar el fármaco debajo de la lengua, zona de gran vascularización superficial, por lo que se absorbe a través de los vasos sanguíneos del lecho de la lengua hacia las venas lingual y maxilar interna, y de éstas pasa a la yugular.

La vía sublingual tiene la ventaja de ser rápida y de fácil administración; además, en comparación con la vía oral, se evita el efecto de "primer paso" por el hígado y la posible destrucción por los jugos digestivos.

Esta vía sólo se utiliza en circunstancias especiales y con un número reducido de fármacos (nitroglicerina, nifedipino), ya que son pocos los que se absorben fácilmente debido a que el fármaco debe ser muy liposoluble. Además, el preparado puede tener sabor desagradable o producir irritación de la mucosa bucal.

Preparación y administración de medicamentos por vía oral y sublingual

Algunas de las consideraciones para la preparación y administración de estos medicamentos son semejantes a las que hay que tener en cuenta en otras vías.

Los fármacos administrados por vía oral o sublingual se deben distribuir en recipientes desechables rotulados con el nombre del paciente, número de habitación y cama y nombre del medicamento. Una vez identificado el paciente, se le dará el fármaco y se permanecerá con él hasta que lo haya ingerido. Puede ser necesario proporcionar al paciente algún líquido para deglutir el medicamento si se administra por vía oral; si la vía de administración es la sublingual, es preciso recordar al paciente que no tiene que deglutir el fármaco.

Vía rectal

Consiste en la administración del medicamento en el recto. La absorción se produce a través de las venas hemorroidales superiores, medias e inferiores. Se emplea como alternativa a la vía oral en pacientes con vómitos, inconscientes o en niños que rechazan la medicación oral.

Los fármacos administrados por esta vía sufren una absorción irregular e incompleta por la retención y mezcla del fármaco con las materias fecales, que impiden el contacto con la mucosa rectal. Además, puede ser una vía incómoda para algunas personas, ya que existe la posibilidad de irritación local y no se puede utilizar en casos de fisuras anales, hemorroides o diarrea.

Para la administración, el paciente debe colocarse en posición de Sims o en decúbito lateral, siendo muy importante salvaguardar la intimidad del paciente. Con una mano enguantada se coge el supositorio, con una gasa, y se introduce hasta superar el esfínter anal. En el caso de enemas y pomadas, los recipientes de ambos disponen de una cánula que se introduce en el recto y se aplican presionando el envase.

Esta vía se puede utilizar también para obtener un efecto local como, por ejemplo, cuando se administran supositorios de glicerina con el fin de facilitar la defecación.

Vía subcutánea

Consiste en inyectar el preparado farmacológico por debajo de la piel en el tejido subcutáneo; la absorción se realiza hacia los vasos sanguíneos por difusión simple (Ver Imagen 3). En general, es una vía más rápida que la oral y más lenta que la intramuscular.

El estado de la circulación (la vasodilatación local aumenta la velocidad de absorción y, por el contrario, la vasoconstricción la retarda) y el riego sanguíneo influyen notablemente en la velocidad de absorción. Existen en el mercado algunos preparados farmacológicos para administración por vía subcutánea que contienen, además del fármaco, distintas sustancias (vasoconstrictoras, vasodilatadoras o enzimáticas) que regulan la velocidad de absorción. Una de estas sustancias es la adrenalina, que produce vasoconstricción y retarda la absorción del fármaco al que va asociado y, por tanto, prolonga su duración de acción.

Por esta vía el fármaco se absorbe completamente, siempre que la circulación sanguínea de la zona sea normal, pero no se puede usar para administrar grandes cantidades de medicamento y, como cualquier otra administración por vía parenteral, la piel se rompe por la inserción de la aguja, existiendo riesgo de infección y puede producir dolor (Ver Imagen 4).

Esta vía se utiliza para fármacos como la insulina por la facilidad de autoadministración.

Zonas de punción subcutánea:

- Cara anterior del muslo.
- Cara externa del brazo.
- Abdomen (zona periumbilical).
- Región subescapular.

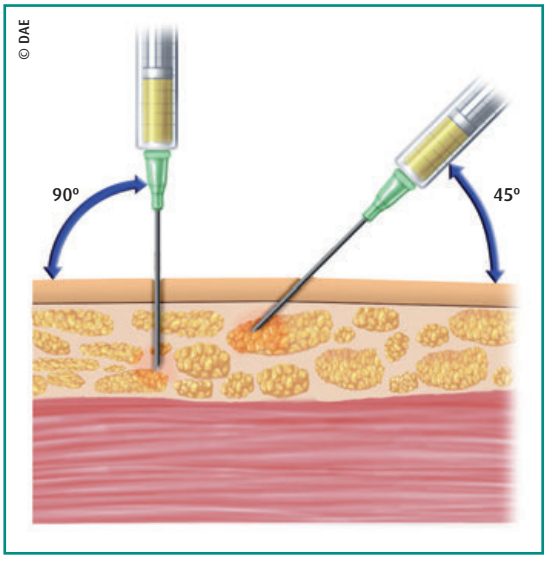


Imagen 4. Grados de inclinación de la aguja para la administración por vía subcutánea

Imagen 3. Distintas posiciones para inyectar fármacos por vía subcutánea

Vía intradérmica

Consiste en inyectar el preparado farmacológico en la capa dérmica de la piel, justo debajo de la epidermis. Admite un pequeño volumen y la absorción es lenta (Ver Imagen 5).

La zona de punción más común es la cara interna del antebrazo, aunque también se emplean la región subescapular y la parte superior del tórax. Es una vía utilizada, fundamentalmente, para realizar testificación con alergenos y para administrar algunas vacunas.

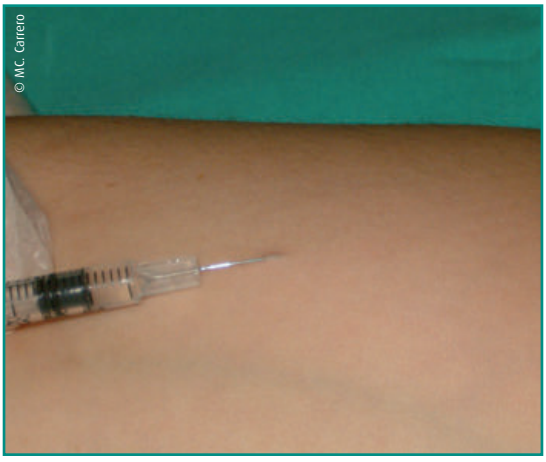


Imagen 5. Administración de fármacos por vía intradérmica

Vía intramuscular

Consiste en inyectar el fármaco en el tejido muscular. En general, es una vía más rápida que la oral, no obstante, la velocidad de absorción depende del riego sanguíneo en la zona y, por tanto, del lugar de inyección y del tipo de preparado. Los fármacos en solución acuosa se absorben rápidamente, pero no ocurre lo mismo con soluciones oleosas o suspensiones, cuya absorción es más lenta.

Entre sus ventajas se puede citar que la absorción es rápida, en comparación, por ejemplo, con la vía subcutánea, debido a que a nivel muscular existe una mayor vascularización; además, se puede inyectar una cantidad mayor de fármaco que por vía subcutánea. Tiene como desventajas que la piel se rompe por la inserción de la aguja existiendo riesgo de infección y que se pueden lesionar vasos y nervios.

La administración de fármacos por vía intramuscular puede conllevar una serie de complicaciones como la aparición de hematomas, nódulos o endurecimientos (se producen por una mala absorción y suelen mejorar aplicando calor), abscesos sépticos (se producen por infección y se pueden deber al uso de material contaminado o a la realización de una técnica séptica), shock anafiláctico (es la reacción más grave y puede aparecer en pocos segundos) y parálisis del nervio ciático (puede estar producida por la punción directa del nervio o por la cristalización del fármaco en la fibra nerviosa provocando, en algunos casos, la rotura de ésta).

En cuanto a las zonas de punción es necesario elegir aquellas que tengan masas musculares profundas apartadas de vasos y nervios. Las zonas que habitualmente se utilizan son:

- Zona dorsoglútea: esta zona se puede usar en los adultos y en los niños que tengan bien desarrollados los músculos glúteos, no debiéndose emplear en niños menores de tres años. Para delimitar la zona exacta y no producir lesiones en el nervio ciático se debe trazar una línea imaginaria horizontal desde el alto del pliegue interglúteo y otra vertical que divida al glúteo en cuatro cuadrantes, de los cuales hay que elegir el superior y externo.
- Zona ventroglútea: es una localización idónea porque a este nivel no hay grandes nervios ni vasos sanguíneos. La posición del paciente puede ser la de decúbito supino o lateral con la cadera y la rodilla flexionadas para relajar los músculos glúteos. Para establecer el punto exacto se debe colocar la cara interna de la muñeca sobre el trocánter mayor del fémur con los dedos apuntando hacia la cabeza del paciente, el dedo índice se ubica sobre la espina ilíaca anterosuperior y el dedo medio se sitúa palpando la cresta ilíaca; el triángulo formado por ambos dedos y la cresta iliaca es la zona de inyección.
- Zona del vasto externo: este músculo está situado en la cara anterolateral del muslo. El punto de punción debe ser el tercio medio; para la administración se divide el muslo en tres partes y se elige la que queda en medio. Es una zona muy utilizada en niños, aunque también puede serlo en adultos, y donde no hay grandes vasos sanguíneos ni nervios.
- Zona del recto femoral: el músculo recto del fémur también se puede usar para administración intramuscular. Está situado en la cara anterior del muslo y se utiliza mucho en niños. Tiene como ventaja la comodidad para la autoadministración de fármacos por esta vía. Para esta localización, el paciente puede estar sentado o en decúbito supino.
- Zona del deltoides: este músculo se encuentra en la cara externa de la parte superior del brazo; no se utiliza con frecuencia porque es un músculo relativamente pequeño y está muy cerca de la arteria y el nervio radial. Para delimitar la zona de punción se colocan cuatro dedos a través del músculo deltoides poniendo el primero de ellos en el emplazamiento del acromion (parte del omóplato que se articula con la clavícula); la zona adecuada es la que se encuentra tres dedos por debajo del emplazamiento del acromion.

Existe una variación de la inyección intramuscular llamada técnica en "Z". Se utiliza para administrar medicaciones intramusculares muy irritantes para los tejidos y la piel, o que puedan dejar mancha a este nivel como las sales de hierro. Esta técnica consiste en tirar de la piel con la mano izquierda hacia atrás o hacia un lado,

se introduce la aguja en un plano perpendicular, se aspira y se inyecta la medicación; se debe mantener la tracción de la piel durante 10 segundos antes de sacar la aguja y, luego, una vez extraída, se deja que la piel vuelva a su posición inicial, esto hace que exista un sellado sobre el medicamento inyectado evitando de esta forma que se ponga en contacto con los tejidos y la piel.

Vía intravenosa

Es una vía de administración muy rápida. Con ella se evita el paso de la absorción, ya que se inyecta el fármaco directamente en el torrente sanguíneo. La administración puede ser directa mediante la introducción de una pequeña cantidad de fármaco (bolo) o a través de la dilución de éste en soluciones administradas a través de un catéter instaurado mediante una venoclisis (perfusión continua) (Ver Imagen 6).

La administración intravenosa permite una buena distribución del fármaco, es la vía de elección en los casos de urgencia, permite administrar grandes cantidades de líquido y obtener concentraciones plasmáticas altas y precisas, y la concentración terapéutica se obtiene con rapidez.

Algunas sustancias irritantes y soluciones hipertónicas sólo pueden ser administradas por esta vía, debido a que el preparado se diluye en la sangre con gran rapidez. Sin embargo, no se pueden administrar soluciones oleosas.

Por otro lado, la vía intravenosa requiere una manipulación aséptica y en algunos casos estéril, presenta riesgo de infecciones y otros tipos de complicaciones como embolias vasculares. Además, las reacciones adversas son más intensas que con cualquier otra vía de administración.

Imagen 6. Administración de fármacos por vía intravenosa

Vía inhalatoria

Esta vía se utiliza para introducir fármacos a nivel del aparato respiratorio. Los preparados pueden ser administrados a través de inhalaciones, pulverizaciones, vaporizaciones y aerosoles.

En general, los fármacos administrados por esta vía producen un efecto local sobre los pulmones (p. ej.: broncodilatadores en el tratamiento del asma). No obstante, también se emplea la vía inhalatoria para la administración de anestésicos generales inhalatorios con el fin de obtener un efecto general o sistémico, siendo una vía de absorción rápida, ya que el fármaco llega a una zona muy irrigada y con una alta superficie de absorción.

Vía enteral

Existen muchas situaciones en las que se requiere administrar medicamentos a través de una sonda nasogástrica. Sin embargo, los fármacos no siempre están disponibles en forma líquida y, por ello, frecuentemente se recurre a la trituración de las formas sólidas. Cuando se modifican las formas farmaceúticas sólidas orales de ciertos fármacos se pueden producir alteraciones en los procesos de la serie LADME (liberación, absorción, distribución, metabolización y excreción), pudiendo verse alterada la acción farmacológica inicial e incrementado el riesgo de efectos secundarios o el potencial de toxicidad.

Las formas farmaceúticas, que en principio no deberían triturarse, son las que presentan cubierta entérica, las de liberación retardada, preparados para administración sublingual y aquéllas cuyo principio activo es lábil a la luz o la humedad. La administración se lleva a cabo utilizando una jeringa adaptable a la sonda, de características similares a las utilizadas para nutrición enteral.

Vía endotraqueal

Es empleada en pacientes sometidos a intubación, la absorción de los fármacos se realiza en la mucosa respiratoria de la vía aérea. La administración se lleva a cabo acoplando la jeringa en posición vertical dentro del conector del tubo endotraqueal. Para facilitar la distribución del fármaco en la vía aérea, conviene efectuar varias insuflaciones con el ambú tras la administración de éste.

Las dosis de los fármacos administrados por esta vía deben ser de dos a tres veces superiores a las que se recomiendan en la vía intravenosa para conseguir los mismos efectos.

Vía intratecal

La administración de fármacos por vía intratecal se realiza por medio de una punción lumbar para depositarlos en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se puede administrar a través de un catéter conectado a una bomba programable que puede ser externa (en este caso suele llevarse en un cinturón) o implantada debajo de la piel mediante cirugía. La bomba libera la medicación a una velocidad programada y la medicación fluye desde la bomba, a través del catéter, hasta el lugar de administración en el espacio intratecal.

Se suele utilizar para administrar analgésicos en pacientes con dolor crónico e intratable, de origen o no maligno, neuropático, etc., que no responde a otros tratamientos. Los fármacos que más frecuentemente se usan en esta vía son: opioides (morfina), anestésicos locales, etc.

Vía intraósea

La vía intraósea es un acceso vascular de urgencia para la infusión de fármacos y líquidos. Su utilización se basa en el hecho de que la cavidad medular de los huesos largos está ocupada por una red de capilares que drenan a un gran seno venoso central, pasando los fármacos y líquidos a la circulación general con una rapidez similar a como lo harían por cualquier otra vena periférica. Es una vía alternativa cuando no se ha conseguido una vía venosa.

Su uso está indicado:

- En niños de seis años o menos edad en situaciones de urgencia vital con necesidad de fármacos y/o líquidos, en los que no se ha podido canalizar una vía venosa.
- Como medida temporal mientras no se obtiene un acceso venoso.
- En los adultos su uso es excepcional, en ellos es preferible la administración por vía endotraqueal.

Los lugares para su realización son la extremidad proximal de la tibia en los menores de seis años. A partir de esta edad debe utilizarse un maléolo tibial interno que conserva médula roja en su cavidad durante toda la vida. Otras zonas son: la cara posterior de la metáfisis del radio, cara anterior de la cabeza humeral, cóndilo humeral, esternón y crestas ilíacas. En el adulto, los únicos sitios accesibles son la cresta ilíaca, el esternón y la tibia distal.

La punción se realiza mediante un procedimiento estéril, empleando para la punción una aguja intrósea que se introducirá en un plano perpendicular (tibia).

Vía intracardiaca

Es una vía muy poco utilizada, sólo se debe recurrir a ella cuando se lleva a cabo el masaje cardiaco abierto y cuando no se dispone de otras vías de administración. Consiste en la punción directa del miocardio con abordaje subxifoideo, que suele llevarse a cabo en situaciones de asistolia y tiene una alta incidencia de complicaciones, como hemotórax, neumotórax, taponamiento cardiaco y laceración de coronarias y de miocardio.

Vía intraarticular

Se usa mediante una artrocentésis para la administración local intraarticular de fármacos, sustancias químicas o radioisótopos; es una de las modalidades terapéuticas de las enfermedades reumáticas, que produce en general un gran alivio de la sintomatología, con escasos efectos secundarios. Es en muchos de los casos el tratamiento de elección, fundamentalmente en procesos inflamatorios de tejidos blandos. Los fármacos más utilizados son corticoides, antiinflamatorios no esteroideos y anestésicos.

Vía intrapleural

Puede utilizarse para introducir fármacos analgésicos o anestésicos a través de una toracocentesis, depositándose estos entre la pleura parietal y la pleura visceral.

Vía intraarterial

Las zonas de elección suelen ser la arteria radial, humeral o femoral. Es empleada en el tratamiento quimioterápico de determinados tipos de cáncer y permite obtener una máxima concentración del fármaco en la zona tumoral, con unos mínimos efectos sistémicos. También se utiliza para administrar fármacos fibrinolíticos, vasodilatadores y para exploraciones radiológicas con contraste.

Vía nasal

En la actualidad existen fármacos, como la calcitonina, que se administran por esta vía con el fin de obtener un efecto sistémico, siendo una vía de absorción rápida, pero con el problema derivado de las propias funciones de la mucosa nasal. No obstante, la vía nasal se suele utilizar para administrar gotas, nebulizadores, atomizadores y pomadas, para tratar infecciones, la congestión nasal, alergia, etc., a nivel local.

En cuanto a la forma de administración, en primer lugar, es conveniente limpiar las fosas nasales o pedir al paciente que trate de eliminar las secreciones si las hubiere; posteriormente, se coloca con la cabeza inclinada hacia atrás y se le indica que respire por la boca; a continuación, se administran las gotas del fármaco prescritas y se le pide que respire por la nariz para facilitar la entrada del fármaco, manteniendo la posición durante cinco minutos. En el caso de los nebulizadores, se introducirá el dispensador en uno de los orificios nasales y se tapará el otro, se oprimirá el envase y de forma simultánea el paciente deberá hacer una inspiración (Ver Imagen 7).

Imagen 7. Administración de fármacos por vía nasal

Vía vaginal

Esta vía se usa para la administración de fármacos con efecto local y, normalmente, se utiliza para medicamentos antiinfecciosos. Los preparados farmacológicos más frecuentes son óvulos, comprimidos vaginales y cremas, que pueden presentarse con aplicador.

Para la administración del fármaco, la paciente se debe colocar en posición ginecológica; si el preparado farmacológico dispone de aplicador, con una mano enguantada se separan los labios mayores y menores para dejar a la vista la vagina, en la cual se introduce la punta del aplicador y se presiona el émbolo para introducir el fármaco.

Vía ótica

Se utiliza para introducir pequeñas cantidades de fármaco en el conducto auditivo con efecto local y con distintos fines, normalmente para ablandar el cerumen y para administrar antibióticos en caso de infección y antiinflamatorios y analgésicos si existe inflamación o dolor.

Para la administración de fármacos por esta vía, en primer lugar, hay que limpiar el pabellón auricular y la entrada al conducto auditivo con suero fisiológico; antes de administrarlo se debe entibiar el fármaco, ya que si está frío puede producir vértigos o náuseas. A continuación se coloca al paciente con la cabeza inclinada hacia un lado y se tira suavemente del pabellón hacia arriba y hacia atrás y se instilan las gotas procurando que la cánula del recipiente no toque el oído del paciente; es conveniente que éste permanezca en esa posición durante 5 ó 10 minutos.

Vía oftálmica

Se usa para tratar algunas patologías oculares mediante la administración tópica sobre la conjuntiva. Los preparados suelen ir en forma de colirios o pomadas y se administran con distintos fines: disminuir la irritación, dilatar la pupila, proporcionar anestesia, tratar infecciones, etc. Es preciso recordar que estos preparados se contaminan con facilidad, por lo que no se deben volver a utilizar si llevan un tiempo abiertos (Ver Imagen 8).

Para la administración hay que colocar al paciente en decúbito supino o sentado con la cabeza inclinada hacia atrás. Con una gasa humedecida se limpiarán los párpados y las pestañas desde el ángulo interno al externo para eliminar posibles exudados, ayudándose de una gasa se tirará suavemente del párpado inferior y se instilarán las gotas prescritas de colirio. En el caso de las pomadas, se aplicará una tira fina desde el ángulo interno al externo procurando que la cánula del recipiente no toque el ojo del paciente; se le pedirá que cierre el ojo y con una gasa se limpiará el exceso de pomada o colirio.

Imagen 8. Administración de medicación por vía oftálmica

Vía dérmica

Consiste en la aplicación de fármacos a nivel de la piel. Esta vía se utiliza, fundamentalmente, para obtener efectos terapéuticos locales, no obstante, es preciso recordar que existen factores, como las alteraciones de la piel en el área de administración (p. ej.: cuando la piel está erosionada se facilita la absorción) y la liposolubilidad del fármaco (a mayor liposolubilidad mayor absorción), que influyen en la absorción.

Por tanto, tras la administración cutánea, los fármacos se pueden absorber a través de la piel y, aunque su administración tenga como fin un efecto local, no se puede garantizar que no se produzcan efectos sistémicos.

La vía dérmica tiene la ventaja de permitir una acción directa sobre las superficies enfermas y ser de fácil administración.

Por esta vía se pueden administrar preparados como los geles, cremas, pomadas, polvos, etc.

En cuanto a la administración, la enfermera utilizará guantes, limpiando en primer lugar la zona con agua y jabón, y después con suero fisiológico; a continuación, se aplica el fármaco con una torunda de manera uniforme y si es necesario se cubre la zona con un apósito.

También existen preparados transdérmicos o percutáneos, como los parches de nitritos o de estrógenos, que se aplican en la piel con el fin de obtener efectos sistémicos.

DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Una vez que el fármaco se ha absorbido, se distribuye por los distintos tejidos y órganos, alcanzando su lugar de acción. Por tanto, la distribución es el proceso farmacocinético por el cual el fármaco es transportado desde el lugar de absorción hasta el órgano diana donde ejercerá su acción. La distribución de un fármaco va a condicionar, en parte, el periodo de latencia, la intensidad y la duración de la acción farmacológica del mismo (Ver Imagen 9).

La mayoría de los fármacos para circular en la sangre deben ir unidos a proteínas plasmáticas, siendo la albúmina su principal vehículo. La albúmina es una proteína con distintos lugares de unión a los fármacos; mientras estos se mantengan unidos a ella no podrán abandonar el torrente sanguíneo y no llegarán a sus lugares de acción. Además, los fármacos compiten con otras moléculas que circulan por la sangre (vitaminas, hormona, etc.) por los sitios de unión a la albúmina.

El grado de unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas depende de la afinidad de éstas por los fármacos, siendo una cifra estable para cada principio activo. La unión fármaco-proteínas plasmáticas es reversible, existiendo siempre un equilibrio entre el fármaco unido y la fracción libre.

En determinadas situaciones se puede sobrepasar la capacidad de fijación de la albúmina aumentando la fracción libre, también si existe un déficit de albúmina en sangre puede estar elevada la cantidad de fármaco libre o si se administran conjuntamente distintos fármacos que compiten por la unión a proteínas. Como sólo el fármaco libre es capaz de atravesar las membranas celulares y llegar a tejidos, sólo esta fracción puede actuar.

La velocidad, el grado de distribución en los distintos tejidos y el paso de los fármacos a través de las distintas barreras dependen de múltiples factores como:

- Las propiedades fisicoquímicas del fármaco (tamaño, peso molecular, grado de ionización y liposolubilidad). Así, una sustancia de poco tamaño, poco ionizada y muy liposoluble atraviesa rápidamente las membranas celulares.
- La afinidad del fármaco por las moléculas transportadoras.
- Factores farmacológicos como las posibles interacciones.
- El flujo sanguíneo del tejido; así, la cantidad de fármaco en los órganos menos irrigados (piel, hueso, tejido graso), que reciben menos sangre que otros más vas-

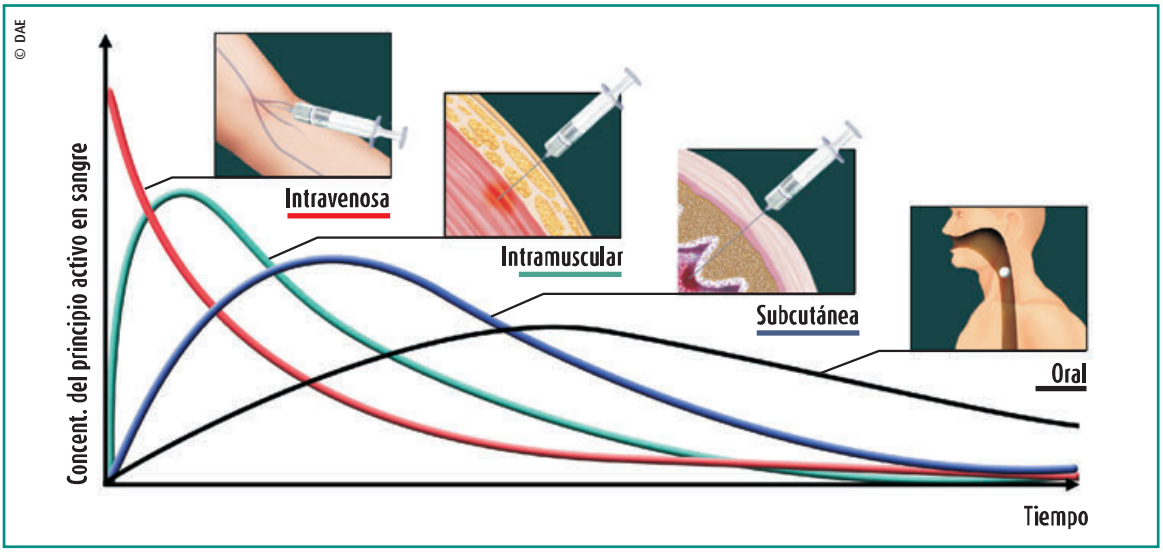


Imagen 9. Evolución de las concentraciones en sangre de un fármaco administrado por distintas vías

cularizados (cerebro, hígado, riñón), será menor, y el tiempo necesario para alcanzar niveles terapéuticos, mayor. No obstante, existen casos en los que el fármaco presenta una afinidad especial por un tejido incluso cuando éste está poco vascularizado, como las tetraciclinas por el hueso o los barbitúricos por tejidos grasos.

- Factores patológicos como la inflamación (en los tejidos inflamados la distribución puede estar aumentada).
- La existencia de barreras especiales (placentaria, hematoencefálica, etc.).
- El tamaño del órgano, por ejemplo, el músculo esquelético es un órgano muy grande y puede captar una gran cantidad de fármaco, por el contrario, el cerebro es pequeño y la misma concentración de fármaco se alcanza con una dosis mucho menor.
- La solubilidad del fármaco en el tejido.
- La unión del fármaco a macromoléculas del órgano.

METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

El metabolismo es el proceso farmacocinético que comprende el conjunto de reacciones bioquímicas que producen modificaciones en la estructura química de los fármacos con el fin de transformarlos en metabolitos más polares y, por tanto, más fácilmente eliminables.

La mayor parte de estas reacciones de biotransformación tienen lugar en el hígado, aunque también pueden intervenir en los procesos metabólicos los pulmones, los riñones, la sangre, etc. Dado que el hígado desempeña un papel muy importante en el proceso de metabolización, si la función hepática está deteriorada los fármacos se eliminan más lentamente, pudiéndose producir acumulación del mismo y riesgo de toxicidad farmacológica.

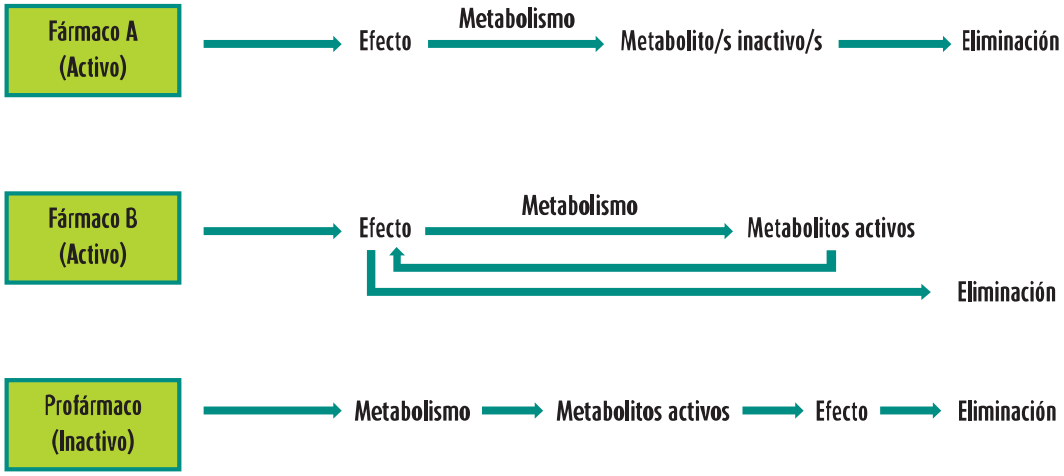
Los metabolitos pueden ser inactivos o tener el mismo o distinto tipo de actividad que el fármaco original. El fármaco puede producir su efecto tal cual se ha absorbido y después transformarse en metabolito/s inactivo/s; en otras ocasiones, los fármacos son en realidad profármacos, necesitando ser metabolizados previamente en metabolito/s activo/s para actuar (Ver Cuadro 2).

En una primera fase del metabolismo se altera la estructura química del fármaco mediante reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis y/o descarboxilación, siendo la oxidación la más frecuente. En la segunda fase o metabolismo sintético se producen las reacciones de conjugación que, en términos generales, consisten en la unión del fármaco con distintas sustancias como, por ejemplo, el ácido glucurónico (glucuronoconjugación) o el ácido sulfúrico (sulfoconjugación). La mayoría de las reacciones de conjugación se producen en el hígado.

Son numerosos los factores que pueden modificar el metabolismo de un fármaco. Entre ellos se pueden citar:

- Los fisiológicos, como la edad y el sexo.
- Los patológicos, sobre todo en patologías que afecten al hígado.
- La presencia de inhibidores o inductores enzimáticos, ya que existen fármacos capaces de frenar (inhibidores) o de aumentar (inductores) el metabolismo de otros fármacos o de ellos mismos.

Cuadro 2. Biotransformación de los fármacos



ELIMINACIÓN DE LOS FÁRMACOS

Los fármacos inalterados o sus metabolitos son expulsados al exterior del organismo mediante el proceso farmacocinético denominado eliminación; en general, los fármacos muy polares se eliminan, en su mayor parte, sin metabolizar y los muy liposolubles, metabolizados.

El principal órgano excretor es el riñón, siendo por tanto la vía renal la vía más frecuente de eliminación. No obstante, los fármacos también se pueden eliminar por otras vías, como la biliar, la pulmonar y la salivar, además de por la leche materna y el sudor.

La vía de eliminación renal posee dos mecanismos distintos de excreción de fármacos: la filtración glomerular y la secreción tubular activa. Por filtración glomerular sólo se eliminan los fármacos, o sus metabolitos, no unidos a las proteínas plasmáticas, es decir, la fracción libre. No todo el fármaco o los metabolitos filtrados se eliminan, ya que algunos de ellos, si son formas no ionizadas de ácidos o bases débiles, se pueden reabsorber en un proceso de reabsorción tubular pasiva.

El mecanismo de secreción tubular, denominada secreción en sentido vaso-túbulo, se produce por transporte activo mediante transportadores específicos, pudiéndose producir saturación del transportador o competición entre fármacos por el sistema utilizado, lo que puede reducir la eliminación.

La filtración y la secreción contribuyen a un aumento en la cantidad de fármaco en la orina, y la reabsorción, a una disminución.

La excreción renal puede alterarse por:

- Procesos patológicos, como la insuficiencia renal, factor muy importante cuando el fármaco se elimina por esta vía, pudiendo estar contraindicada la administración o siendo necesario administrar el fármaco con precaución (reducir la dosis o alargar los intervalos de dosificación).
- Modificaciones en la eliminación renal, como el aumento del flujo.
- Modificación del pH de la orina. La acidificación de la orina tiene como consecuencia una mayor ionización de fármacos básicos y un aumento en su eliminación.

Algunos fármacos se excretan por las heces en forma inalterada cuando escapan a los procesos de absorción gástrica o intestinal. Además, existen fármacos y metabolitos de fármacos que se originan en el hígado y se eliminan por la bilis, produciéndose reabsorción a nivel del intestino (circulación enterohepática) y siendo eliminados finalmente por la orina y parcialmente por las heces.

La circulación enterohepática aumenta la vida media de los fármacos, siendo una vía de eliminación lenta.

Aunque cuantitativamente es poco importante, algunos fármacos o sus metabolitos se excretan por la saliva, volviendo a ser deglutidos y reabsorbidos a nivel gastrointestinal, por lo que es una vía de eliminación lenta, pudiendo ser utilizada para la monitorización de determinados fármacos, como el antiepiléptico fenitoína, por existir correlación entre la concentración de fármaco en la sangre y en la saliva.

La mayoría de los fármacos o sus metabolitos pueden pasar a la leche materna y, por tanto, al lactante en cantidades variables, aunque normalmente son muy pequeñas. Es necesario tener en cuenta que el recién nacido es más susceptible que los adultos a los fármacos, ya que sus riñones y su hígado son inmaduros, existiendo más riesgo de toxicidad y sensibilización al fármaco.

Por último, algunos fármacos se pueden eliminar por vía pulmonar, como los gases anestésicos generales y por el sudor, aunque habitualmente esta última vía de eliminación no es importante como sistema excretor de fármacos.

RESUMEN

- La farmacocinética estudia los distintos procesos que siguen los fármacos en el organismo desde que son administrados hasta que se eliminan. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos.
- La absorción es el paso del fármaco a la sangre; la distribución es el proceso por el cual los fármacos se distribuyen desde la sangre a los tejidos donde producirán su efecto; el metabolismo es el proceso por el cual el fármaco se biotransforma con el fin de ser más fácilmente eliminable y tiene lugar, fundamentalmente, en el hígado; y la excreción lleva consigo la eliminación o salida del fármaco o de sus metabolitos al exterior del organismo, produciéndose normalmente por vía renal.
- Existen numerosos factores que influyen en cada uno de estos "movimientos" que el fármaco realiza en el organismo, afectando, a veces de forma importante, al efecto terapéutico final del fármaco.
- En cuanto a las distintas vías de administración, la más frecuente, fácil y cómoda es la oral, pudiéndose absorber el fármaco a nivel del estómago (absorción gástrica) o a nivel del intestino (absorción intestinal).
- La vía oral tiene algunas desventajas como, por ejemplo, que parte del fármaco puede sufrir un efecto de primer paso en el hígado e inactivarse antes de actuar y que algunos medicamentos pueden producir irritación gástrica, siendo necesario aconsejar al paciente que lo ingiera con alimentos aunque esto suponga una menor absorción.
- Otra vía importante de administración es la vía parenteral; dentro de ella, la vía subcutánea es más rápida que la oral, pero sólo se puede utilizar para administrar pequeñas cantidades de fármacos. La vía intramuscular es más rápida que la subcutánea y, por tanto, más rápida que la oral. La vía intravenosa es la vía más efectiva en tiempo, ya que se deposita el fármaco directamente en la sangre (en realidad no existe proceso de absorción), pudiéndose administrar los fármacos por esta vía en bolo o en perfusión continua.
- Muchas vías de administración se usan, fundamentalmente, con el fin de obtener efectos a nivel local, sin embargo, es preciso recordar que por algunas de estas vías (dérmica, inhalatoria, nasal) puede producirse absorción de fármacos y, por tanto, efectos a nivel general o sistémico.

BIBLIOGRAFÍA

- Kozier BY. Enfermería Fundamental: conceptos, procesos y práctica. 7ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
- Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
- Potter PA, Perry AG. Fundamentos de enfermería. Madrid: Harcourt; 2002.

3 Acción y mecanismo de acción de los fármacos

Piedad Pradillo García

Objetivos

- Definir correctamente conceptos como acción farmacológica, receptor, interacción medicamentosa, placebo, etc.
- Asignar a los distintos grupos de fármacos su tipo de acción farmacológica.
- Conocer los factores que pueden afectar a la acción de los fármacos.
- Explicar al paciente las posibles modificaciones en el efecto de los fármacos debidas a interacciones farmacológicas.
- Comprender la importancia del efecto placebo y la influencia de la relación enfermera-paciente en dicho efecto.

INTRODUCCIÓN

La acción de los fármacos se puede producir en el lugar de administración (acción local): en este caso, el fármaco actúa sin necesidad de ser absorbido, por ejemplo, cuando se administra una pomada en la piel; o a nivel general (acción sistémica), cuando el fármaco actúa después de pasar a la sangre y distribuirse por el organismo.

Dado que la mayoría de los medicamentos actúan a nivel general, este capítulo está referido a la acción y mecanismo de acción de fármacos sistémicos.

Cuando se administra un fármaco con el fin de obtener un efecto determinado (efecto farmacológico) es preciso que dicho fármaco llegue al lugar de acción (órgano efector) e interaccione con las células mediante un mecanismo de acción determinado (normalmente uniéndose a receptores específicos); como resultado de esta interacción se producirán modificaciones celulares capaces de originar la respuesta farmacológica que dará lugar al efecto terapéutico. Así, por ejemplo, si se administra un fármaco antihipertensivo, el cual, mediante un mecanismo de acción específico (uniéndose a receptores celulares), induce a nivel vascular vasodilatación, como consecuencia final se producirá el efecto terapéutico deseado: la disminución de la presión arterial.

La acción y mecanismo de acción de los fármacos lo estudia una rama de la farmacología, la farmacodinamia.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA Y TIPOS DE ACCIÓN

Se denomina acción farmacológica a la modificación o modificaciones que produce un fármaco sobre procesos fisiológicos del organismo. No obstante, los fármacos, al producir estos cambios celulares, no pueden crear funciones nuevas para las cuales no esté preparada la célula sobre la que actúan, pero sí pueden modificar funciones celulares ya existentes.

Por tanto, estas modificaciones son siempre cuantitativas, aumentan o disminuyen, activan o desactivan, estimulan o inhiben funciones celulares preexistentes. Así, por ejemplo, existen fármacos capaces de aumentar la fuerza de contracción de las células cardiacas, pero es imposible que existan fármacos que puedan inducir en este tipo de células modificaciones cualitativas como, por ejemplo, que liberen glucocorticoides.

Las principales acciones farmacológicas son: estimulación, depresión, reemplazo o sustitución y antiinfecciosa.

- La estimulación es debida al incremento en la actividad de células especializadas. Por ejemplo, la adrenalina aumenta la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y las vacunas estimulan el sistema inmunitario.
- La depresión es debida a una disminución de la actividad de células especializadas; así actúan los anestésicos generales y los hipnóticos, disminuyendo la actividad de determinadas células en el ámbito del sistema nervioso central (SNC).
- El reemplazo es la acción de fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades debidas a deficiencias de algún tipo de sustancia endógena, por tanto, es una terapia en la cual se sustituye la sustancia deficitaria mediante la administración de una sustancia exógena: un fármaco. Ésta es la acción de la hormona del crecimiento cuando se administra a niños con enanismo hipofisiario y la de la insulina en pacientes diabéticos.
- Por último, la acción antiinfecciosa es aquélla en la que el fármaco inhibe el crecimiento o destruye microorganismos como bactérias, hongos o vírus; así actúan los antibióticos, los antimicóticos y los antivíricos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

No todos los mecanismos de acción de los fármacos son conocidos, no obstante, el avance en el conocimiento de las macromoléculas biológicas, factor esencial para el desarrollo de la farmacología, está sirviendo para entender dichos mecanismos y para el descubrimiento de nuevos fármacos.

Algunos fármacos, como los anestésicos generales, tienen un mecanismo de acción no específico que da lugar a una respuesta farmacológica por procesos fisicoquímicos; no obstante, la mayoría de los fármacos actúan con un mecanismo de acción específico y su efecto se produce tras la interacción selectiva del fármaco con moléculas celulares, llamadas receptores, situadas en la membrana o en el interior de las células.

Estos receptores permiten que la actividad celular se vea influida por sustancias químicas endógenas (como neurotransmisores y hormonas) al establecer una especie de comunicación química que coordina las funciones fisiológicas del organismo y, aunque no fueron creados por la naturaleza para que los fármacos se les pudieran unir, también son los responsables de la acción farmacológica. Así, la mayoría de los medicamentos tienen efecto debido a la existencia de estos receptores a los cuales son capaces de unirse de igual forma que las

sustancias endógenas. Por ejemplo, en el organismo existen unos receptores llamados endorfínicos a los que se unen unas sustancias endógenas llamadas endorfinas, parecidas a la morfina; si se administra morfina, ésta será capaz también de unirse a receptores endorfínicos y promover efectos semejantes a los de las endorfinas.

Los receptores son macromoléculas tridimensionales de naturaleza proteica en las cuales encajan las moléculas de los fármacos para formar uniones complejas, generalmente reversibles, mantenidas mediante enlaces químicos. Estos receptores pueden ser de muchos tipos y es posible encontrarlos en la membrana celular, en el citoplasma e, incluso, en el núcleo de las células.

Su función principal, tras la unión del fármaco, es iniciar complejos fenómenos intracelulares responsables en última instancia del efecto farmacológico.

La unión fármaco-receptor es muy específica y pequeñas variaciones en la estructura química de un fármaco pueden dar lugar a modificaciones (incremento, reducción, inversión, etc.) en el efecto farmacológico de dicho medicamento.

La interacción fármaco-receptor provocará una respuesta farmacológica determinada. Dicha respuesta puede ser activa o pasiva: es activa cuando se produce la estimulación o activación del receptor, en este caso se habla de fármacos agonistas, y es pasiva cuando el fármaco actúa anulando efectos de algún factor biológico o de otro fármaco, en cuyo caso se les denomina antagonistas.

- Los fármacos agonistas poseen afinidad por su receptor, es decir, capacidad para encajar en él y formar el complejo fármaco-receptor, pero, además, activan el receptor para inducir los cambios celulares responsables de la respuesta farmacológica.
- Por el contrario, los fármacos antagonistas, que también poseen afinidad por su receptor, una vez que se han unido a él lo bloquean, no lo activan, impidiendo la unión de agonistas endógenos o de agonistas farmacológicos. El efecto final será el opuesto al del agonista.

También existen fármacos dotados de afinidad pero que inducen una respuesta menor que la que es capaz de provocar el agonista. A estos se les denomina fármacos agonistas parciales.

Los mecanismos conocidos por los que, tras su unión al receptor, los fármacos provocan los complejos fenómenos intracelulares, responsables del efecto de estos, no son muchos pero sí muy complejos. Destacan los que se citan a continuación:

- Modificaciones en la permeabilidad iónica de la membrana celular.
- Alteraciones en la estructura o síntesis de proteínas celulares.
- Modificaciones en la actividad enzimática de la célula.

Modificaciones en la permeabilidad iónica de la membrana celular

Estos cambios son debidos a alteraciones en la conformación de proteínas que sirven de canales iónicos. Dichas proteínas, que actúan como receptores, suelen tener distintos puntos de fijación para los fármacos inductores del cambio de permeabilidad iónica.

El resultado se puede traducir fundamentalmente en alteración de la distribución iónica a ambos lados de la membrana celular y alteración en el potencial de membrana de la célula.

Un ejemplo de receptor cuya estimulación está acoplada a cambios en la permeabilidad iónica es el receptor colinérgico nicotínico; a él se unen los fármacos bloqueantes neuromusculares curarizantes (con efecto relajante muscular) que compiten con el neurotransmisor acetilcolina en la placa motora y actúan bloqueando el receptor y, por tanto, impidiendo la apertura del canal iónico y la despolarización celular. El resultado es una relajación total dado que para que exista contracción es necesaria la unión de la acetilcolina al receptor.

Alteraciones en la estructura o la síntesis de proteínas celulares

Existen fármacos que actúan intracelularmente afectando a la síntesis de proteínas. Dentro de este grupo son especialmente significativos los glucocorticoides que, debido a su liposolubilidad, atraviesan fácilmente la membrana celular, llegan al citoplasma donde se combinan con su receptor específico y lo activan. El complejo fármaco-receptor se traslada al núcleo celular donde dará lugar a la producción de RNAm, que codificará específicamente la síntesis de nuevas proteínas o un aumento de las ya existentes. Estas proteínas serán las responsables del efecto de dichos fármacos.

Modificaciones en la actividad enzimática de la célula

Algunos receptores también pueden estar asociados a sistemas enzimáticos y al unirse el fármaco a ellos se activa o se inhibe dicho sistema. Como resultado se producirá la modificación de la actividad de enzimas situadas en la membrana celular o en el interior de la célula. Las consecuencias de este fenómeno y, por tanto, el efecto del fármaco dependerán de la función de la enzima cuya actividad ha sido modificada.

CURVAS DOSIS-RESPUESTA

Las curvas dosis-respuesta son representaciones gráficas que relacionan la dosis de fármaco administrada y el efecto obtenido, por lo que sirven para cuantificar las

respuestas farmacológicas en función de la dosis, pues los efectos de los fármacos se pueden expresar en forma de curva, relacionando la dosis administrada y la respuesta obtenida. Estas curvas no sólo son útiles para cuantificar los efectos de los fármacos, sino también para comparar fármacos entre sí.

Las curvas dosis-respuesta tienen forma de hipérbola, pero generalmente se representan tomando logaritmos de las dosis, obteniéndose una curva de forma sigmoidea.

Las curvas dosis-respuesta pueden ser de dos tipos: cuantales y graduales. Las curvas cuantales implican la aparición de respuestas del tipo todo o nada (las respuestas, en este caso, sólo pueden ser existentes o inexistentes).

Se realizan relacionando la frecuencia de aparición de la respuesta, por ejemplo, disminución de la presión arterial con la administración de una dosis determinada de un fármaco antihipertensivo a una población de individuos.

Las curvas graduales reflejan cómo al ir aumentando la dosis del fármaco aumenta gradualmente el efecto farmacológico. Se suele representar poniendo en abscisas el logaritmo de la dosis administrada y en ordenadas la respuesta obtenida, por ejemplo, el aumento de volumen de orina excretada al ir incrementando la dosis de un diurético.

En estas curvas se pueden estudiar el efecto máximo y mínimo alcanzado, la potencia del fármaco, etc. La actividad y la potencia de un fármaco son dos propiedades distintas: la actividad es sinónimo de efectividad (el fármaco produce un efecto determinado) mientras que la potencia indica la cantidad de fármaco que hay que administrar para conseguir dicha efectividad.

Dos fármacos pueden tener actividad antihipertensiva, pero será más potente aquel que requiera menos dosis para obtener el efecto terapéutico, en este caso, el efecto antihipertensivo.

FACTORES QUE MODIFICAN EL EFECTO DE LOS FÁRMACOS

Numerosos factores pueden provocar variaciones en el efecto de los fármacos; dichas variaciones, generalmente, son de tipo cuantitativo y se traducen en aumento o disminución del efecto terapéutico. Los principales factores que pueden inducir estas modificaciones son (Ver Tabla 1):

- Farmacocinéticos.
- Interacciones medicamentosas.
- Tolerancia.
- Fisiológicos.
- Patológicos.
- Genéticos.
- Otros.

Tabla 1. Factores que modifican el efecto de los fármacos

- Factores farmacocinéticos
- Interacciones medicamentosas:
  - Fisioquímicas
  - Farmacocinéticas
  - Farmacodinámicas
- Tolerancia
- Factores fisiológicos:
  - Edad
  - Peso
  - Ritmo circadiano
- Factores patológicos:
  - Alteraciones gastrointestinales
  - Alteraciones hepáticas
  - Alteraciones renales
  - Edema
  - Obesidad
  - Inflamación
- Factores genéticos
- Otros factores:
  - Dieta
  - Hábito tabáquico
  - Contaminación ambiental

Factores farmacocinéticos

Las modificaciones en el efecto de los fármacos de tipo farmacocinético se pueden producir a nivel de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos. Por ejemplo, a nivel de absorción, la acción de los fármacos varía en su intensidad proporcionalmente a la velocidad de absorción (si ésta es elevada, se alcanzarán rápidamente los niveles necesarios de fármaco en sangre para la aparición del efecto) y ésta, a su vez, varía en función de la vía de administración. Así, la administración de cloruro potásico por vía oral raramente alcanza niveles elevados en sangre, ya que la velocidad de absorción por esta vía es lenta en comparación con la velocidad de eliminación del cloruro potásico por vía renal y, por tanto, es difícil que puedan aparecer efectos tóxicos.

No obstante, si se cambia la vía y se administra cloruro potásico por vía intravenosa rápida, la concentración del fármaco en sangre aumenta bruscamente, pudiéndose producir fenómenos tóxicos graves e, incluso, la muerte del paciente.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas son modificaciones del efecto de un fármaco producidas por la administración simultánea de éste con otros fármacos.

Cuando se administran dos o más fármacos conjuntamente, cada uno de ellos puede influir en el efecto del otro u otros; este hecho, frecuente en la práctica clínica, puede resultar favorable o desfavorable al efecto terapéutico final. Una interacción es favorable cuando, como consecuencia de la administración de los fármacos, aumenta el efecto terapéutico y/o disminuye la toxicidad. A veces, este tipo de interacciones se buscan con fines terapéuticos, por ejemplo, asociando dos fármacos con actividad antihipertensiva.

Pero en la mayoría de los casos las interacciones medicamentosas son perjudiciales y provocan una disminución del efecto terapéutico, es decir, hacen que un fármaco sea menos eficaz o aumentan su toxicidad; por tanto, las interacciones desfavorables pueden modificar la eficacia, lo cual es especialmente importante en procesos graves, y la seguridad del tratamiento. A este tipo de interacciones contribuye el gran número de fármacos comercializados y el grave problema de la automedicación.

El riesgo de aparición de interacciones está relacionado, fundamentalmente, con el número de fármacos administrados y, como es lógico, cuanto mayor sea éste mayor es dicho riesgo. Especialmente preocupantes son las interacciones producidas por determinados grupos de fármacos como los cardiotónicos, los antiarrítmicos, los anticoagulantes orales, los antineoplásicos, los hipoglucemiantes, los depresores del SNC y las hormonas esteroideas.

Estas interacciones se pueden producir antes de administrar los fármacos, en alguna de las fases del proceso LADME o en el lugar de acción. Por tanto, existen tres grupos principales de interacciones medicamentosas: fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas. Hay, pues, que tener en cuenta que un fármaco puede estar expuesto a los efectos de una interacción en varios lugares y por diversos mecanismos. Así, un mismo medicamento puede interaccionar con otro a nivel de absorción, unión a proteínas plasmáticas o eliminación (interacción farmacocinética) y también a nivel de mecanismo de acción (interacción farmacodinámica).

Interacciones fisicoquímicas

Este tipo de interacciones se producen fuera del organismo, antes de la administración de los fármacos, en el proceso de preparación de soluciones parenterales. Son debidas a reacciones de incompatibilidad entre fármacos: cuando dos o más fármacos entran en contacto entre sí, se puede producir entre ellos una reacción física y/o química que, a su vez, puede dar lugar a la anulación, disminución, aumento o modificación de sus efectos terapéuticos.

A menudo estas interacciones son muy evidentes y rápidamente detectables (aparición de precipitados, coloración, turbidez, etc.), pero otras veces suceden sin que se observen modificaciones en el estado de la solución.

Por eso, muchos medicamentos no pueden mezclarse en la misma solución para su administración endovenosa. Los fenómenos que se pueden producir son múltiples: reacciones de precipitación (inyectar estos precipitados puede ser peligroso), incompatibilidad iónica (mezclar fármacos aniónicos, como penicilina, con catiónicos, como atropina o codeína), inactivación y degradación de los fármacos. Por tanto, es necesario consultar las tablas de incompatibilidades antes de mezclar dos o más fármacos en la misma jeringa o solución.

Interacciones farmacocinéticas

Este tipo de interacciones se producen por modificación en los procesos de absorción, distribución, metabolismo o eliminación de un fármaco por la presencia de otro en el organismo. El resultado es un aumento o disminución de las concentraciones plasmáticas de uno de los fármacos, lo que puede conducir a la aparición de efectos tóxicos o a la ineficacia terapéutica.

En el proceso de absorción, las interacciones más significativas se producen en la absorción oral que puede ser modificada por distintos mecanismos. Los más frecuentes son:

- Formación de complejos insolubles; así, las sales de calcio, magnesio, aluminio y hierro pueden formar con otros fármacos, como los antibióticos tetraciclinas, complejos no absorbibles que se eliminarán por las heces y como resultado se producirá una disminución de la concentración de estos medicamentos en sangre, lo que puede llevar a la ineficacia del tratamiento.
- Competición por el mecanismo de absorción; si la absorción se realiza por transporte activo, como ocurre, por ejemplo, con el fármaco L-dopa utilizado en el tratamiento del párkinson, puede producirse una competición por el transportador a nivel intestinal con otros fármacos que empleen el mismo tipo de transportador, reduciéndose de esta forma su absorción, los niveles del fármaco en sangre y el efecto final.
- Modificaciones de la motilidad gastrointestinal; existen fármacos que aumentan la motilidad del sistema digestivo disminuyendo, por tanto, la biodisponibilidad de otros medicamentos que se administren conjuntamente. Otros fármacos pueden disminuir la motilidad a este nivel favoreciendo la absorción de otros fármacos.

En cuanto a la distribución, las interacciones generalmente son debidas al desplazamiento de un fármaco por otro en su unión a proteínas plasmáticas, obteniendo como resultado un aumento de la fracción libre (activa) del fármaco desplazado y, por tanto, un incremento de la actividad farmacológica de éste o la aparición de toxicidad.

Las repercusiones del desplazamiento dependen del grado de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas (de hecho, sólo tiene importancia para aquellos fármacos que se unen en un alto porcentaje a éstas) y de su margen terapéutico, ya que cuanto más estrecho sea éste, mayor es la posibilidad de que el desplazamiento aumente el riesgo de toxicidad. Por ejemplo, los anticoagulantes orales son desplazados de su unión a la albúmina por los antiinflamatorios no esteroideos

(AINE) de lo cual resulta un efecto anticoagulante muy superior al que se podría esperar con la dosis terapéutica de anticoagulante.

El proceso de biotransformación también puede ser alterado por uno de los fármacos implicados en la interacción, pudiéndose producir un aumento del metabolismo de uno de los fármacos por inducción enzimática o una disminución del metabolismo por inhibición enzimática.

Para que se produzca inducción enzimática, uno de los fármacos administrados se debe comportar como inductor, es decir, ha de ser capaz de estimular la síntesis hepática de enzimas; si estas enzimas intervienen en el metabolismo de otro fármaco que se administra conjuntamente, está claro que se va a acelerar el metabolismo del último y, por tanto, el efecto terapéutico será menor del esperado.

Un ejemplo típico de fármacos inductores enzimáticos son los barbitúricos, que pueden acelerar el metabolismo de otros fármacos e, incluso, el metabolismo de ellos mismos.

La inhibición enzimática es un proceso que necesita de la presencia de un inhibidor, es decir, un fármaco que inhiba la síntesis hepática de enzimas responsables de la biotransformación de otros fármacos. Así, si se administra el antibiótico cloranfenicol con antidiabéticos orales, el primero se comporta como inhibidor enzimático a nivel hepático y puede producir un aumento del efecto hipoglucemiante del antidiabético al metabolizarse éste más lentamente.

Por último, en la eliminación de fármacos también se pueden producir interacciones. Los mecanismos fundamentales responsables de las interacciones a nivel de eliminación son:

- Modificación del pH urinario: si se administran dos fármacos y uno de ellos modifica el pH de la orina, se va a alterar la disociación de los fármacos o sus metabolitos a nivel renal. Así, la alcalinización de la orina posterior a la administración de bicarbonato sódico favorece la eliminación de fármacos ácidos débiles como los salicilatos. La influencia del pH urinario en la eliminación de fármacos por vía renal se puede aprovechar para el tratamiento de intoxicaciones medicamentosas.
- Alteración de la secreción renal de fármacos: si se administran dos fármacos que utilicen el mismo tipo de transportador para ser secretados, se puede producir una competición entre los dos fármacos favoreciéndose la eliminación de uno en detrimento de la del otro fármaco.

Interacciones farmacodinámicas

Son numerosas las interacciones farmacodinámicas que se pueden producir y surgen como consecuencia de la acción de dos o más fármacos sobre el mismo receptor, el mismo órgano o el mismo sistema fisiológico.

Los fenómenos que se derivan de estas interacciones se denominan sinergismo y antagonismo. Se dice que dos fármacos actúan sinérgicamente cuando los efectos que se obtienen al administrarlos conjuntamente son iguales o superiores a la suma de sus efectos individuales.

Existen dos tipos de sinergismo: de suma y de potenciación. El sinergismo de suma o aditivo se produce cuando al administrar conjuntamente dos fármacos el efecto final es igual a la suma de los efectos producidos cuando se emplean individualmente. El sinergismo de potenciación tiene lugar cuando el efecto de dos fármacos administrados conjuntamente es superior a la suma de los efectos individuales.

Por otro lado, el antagonismo es la disminución o anulación del efecto de un fármaco por la acción de otro. Éste se puede producir cuando una sustancia de estructura química semejante a un fármaco o a una sustancia endógena agonista se une a los mismos receptores que está bloqueándolos. Un ejemplo típico de fármacos antagonistas son la morfina (analgésico narcótico) y la naloxona, ambos se unen a los mismos receptores, pero la naloxona bloquea competitivamente el receptor y anula los efectos de la morfina. De hecho la naloxona está indicada en caso de sobredosis de narcóticos.

También se puede producir antagonismo entre fármacos que actúan sobre receptores distintos y por mecanismos diferentes; por ejemplo, los fármacos parasimpaticomiméticos disminuyen la presión arterial y los simpaticomiméticos la elevan, actúan sobre distintos receptores, pero como resultado final de la interacción se produce la disminución o anulación del efecto (antagonismo).

Tolerancia

La tolerancia es otro de los factores que puede modificar el efecto de los fármacos, debido a la adaptación de las células a la presencia de un fármaco. Como consecuencia se produce una disminución de la respuesta al mismo tras haber sido administrado durante un periodo determinado de tiempo; no obstante, incrementando la dosis se logra obtener efecto. Entre los fármacos que pueden producir tolerancia se encuentran los analgésicos narcóticos, los barbitúricos y los nitratos.

La tolerancia se puede producir por distintos mecanismos. Algunos de ellos son:

- Tolerancia debida a modificaciones en los receptores celulares, que conlleva la adaptación de las células al fármaco.
- Tolerancia por inhibición de la absorción.
- Tolerancia por aceleración de la biotransformación.

Factores fisiológicos

Numerosos factores fisiológicos, como la edad, el peso y el ritmo circadiano, pueden influir sobre el efecto final de los fármacos.

La edad
Como es lógico, este factor afectará sobre todo en las edades extremas de la vida como la niñez y la vejez. Un niño y, especialmente, un recién nacido, no es fisiológicamente un adulto pequeño. En él existe una inmadurez de la función renal y de los sistemas enzimáticos que pueden disminuir la eliminación y el metabolismo de los fármacos y, por tanto, el efecto. Por otro lado, los ancianos son muy sensibles a determinados fármacos debido, entre otros factores, a una inadecuada funcionalidad hepática y a una disminución de la funcionalidad renal, ya que en estos pacientes hay una disminución de la filtración glomerular y de la secreción tubular. Por tanto, pueden estar alterados los procesos de metabolismo y eliminación y el riesgo de acumulación de fármacos en el organismo es mayor pudiendo producirse más fácilmente efectos adversos si no se ajusta convenientemente la dosis.

El peso
El efecto farmacológico final también estará relacionado con el peso del paciente, ya que la relación dosis-peso condicionará la concentración que el fármaco alcance en el organismo; a mayor peso será necesaria, lógicamente, más dosis. No obstante, para determinados fármacos, como algunos antineoplásicos, la dosificación se establece en función de la superficie corporal del paciente siendo ésta una forma mucho más exacta que el peso a la hora de dosificar.

El ritmo circadiano
La actividad metabólica hepática, la secreción hormonal y otros procesos orgánicos varían a lo largo del día y pueden influir en el efecto de los fármacos. Por ejemplo, los niveles en sangre de glucocorticoides endógenos, liberados por las glándulas suprarrenales, son máximos a primeras horas del día, lo cual se puede aprovechar para administrar glucocorticoides exógenos (fármacos) a esas horas de la mañana para así imitar lo más posible la curva fisiológica de concentración en sangre de glucocorticoides y disminuir el riesgo de uno de los efectos secundarios de estos fármacos: la atrofia del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales.

Factores patológicos

Distintas patologías pueden causar alteraciones en los procesos de absorción, distribución, lugar de acción, metabolismo y excreción de los fármacos. Así, por ejemplo, en pacientes con diarrea la absorción está disminuida y se puede producir la disminución o la anulación del efecto del fármaco administrado por vía oral. En los pacientes con insuficiencia renal o hepática puede estar disminuido el metabolismo o la eliminación, lo cual puede conducir a un aumento de los niveles de fármaco en sangre y a alcanzar con facilidad niveles tóxicos.

También el edema generalizado y la obesidad pueden modificar la distribución de fármacos hidrosolubles y liposolubles, respectivamente, en el organismo, lo que se traducirá en la modificación del efecto final.

La inflamación puede aumentar la permeabilidad y la llegada de fármacos a la zona inflamada, así la inflamación de las meninges permite que fármacos, como algunos antibióticos que en pacientes sanos no llegan a SNC, atraviesen la barrera hematoencefálica y puedan actuar en infecciones a ese nivel.

Factores genéticos

Como es lógico, existe variabilidad genética en relación con los distintos procesos que se desencadenan desde que un fármaco es administrado hasta que se elimina.

Por ejemplo, la colinesterasa es una enzima y, por tanto, una proteína, cuya síntesis está codificada genéticamente. En condiciones normales, el bloqueante neuromuscular succinilcolina es metabolizado rápidamente por colinesterasa plasmática, sin embargo, existen pacientes con colinesterasa atípica en los cuales dicho fármaco no se metaboliza adecuadamente con lo que es posible que se acumule en el organismo produciendo efectos tóxicos graves que pueden producir la muerte del paciente.

También el efecto del fármaco antituberculoso isoniazida puede verse modificado por factores genéticos, ya que en su metabolismo el fármaco es acetilado por la enzima N-acetiltransferasa, proceso que puede ser rápido o lento en función de la actividad de la enzima. Por ello, existen individuos acetiladores rápidos y acetiladores lentos. Este carácter (rápido o lento) está controlado genéticamente y es debido a la presencia de una anomalía en el gen responsable de dirigir la síntesis de la N-acetiltransfera hepática. La enzima atípica acetila la isoniazida más lentamente (acetiladores lentos) que la normal (acetiladores rápidos), por lo que con la misma dosis administrada las concentraciones en sangre de isoniazida serán distintas para uno u otro tipo de acetilador, pudiéndose acumular el fármaco en acetiladores lentos y producir mayor efecto e, incluso, efectos tóxicos.

La influencia de los factores genéticos en el efecto de los fármacos ha hecho que en la actualidad cada vez se hable más de la llamada farmacogenética como rama de la farmacología que se ocupa del estudio de factores genéticos y las interacciones genético-ambientales relacionados con la respuesta individual a los fármacos. Es lógica su importancia si se tiene en cuenta que la mayoría de los fármacos actúan uniéndose a receptores y son metabolizados por enzimas, tanto los receptores como las enzimas son proteínas y, por tanto, están codificadas genéticamente, se produce la gran variabilidad interindividual de respuesta a los fármacos.

Los estudios farmacogenéticos permiten identificar el posible origen genético de la diferencia en la respuesta de los individuos a un fármaco. Debido a esto, se están reformulado las estrategias para desarrollar medicamentos nuevos, no sólo enfocados al tratamiento etiológico de las enfermedades, sino también a la biología individual de cada paciente.

Otros factores

Otros factores que influyen en el efecto de los fármacos son, por ejemplo, la dieta, el hábito tabáquico y la contaminación ambiental.

La dieta
Los alimentos ejercen efectos marcados sobre la absorción de fármacos por vía oral. La ingesta de alimentos demora la evacuación gástrica, lo cual, a su vez, retarda la llegada de los fármacos al intestino delgado, donde son absorbidos la mayoría de ellos y puede retrasar su aparición en la sangre y, por tanto, su efecto. También algunos alimentos pueden reducir la biodisponibilidad de compuestos específicos si son ingeridos simultáneamente; un ejemplo clásico de este fenómeno es la formación de complejos de los antibióticos tetraciclinas con el calcio de los productos lácteos, que impiden la absorción del antibiótico.

Por otro lado, en los individuos sometidos durante largos periodos de tiempo a dietas hipoproteicas puede existir una disminución de las tasas sanguíneas de albúmina, y como resultado aumentará la fracción libre o activa de aquellos fármacos que se unan en alto porcentaje a esta proteína, incrementándose el efecto del fármaco en estos pacientes.

Hábito tabáquico
El hábito de fumar también puede influir en procesos farmacológicos como el metabolismo de algunos fármacos, por ejemplo, el fármaco broncodilatador teofilina, utilizado en el tratamiento del asma, cuyo metabolismo está acelerado en fumadores, por lo que estos necesitan dosis mayores que los no fumadores para obtener el mismo efecto (Ver Imagen 1).

Contaminación ambiental
En cuanto a la contaminación ambiental, los contaminantes monóxido de carbono y plomo pueden inactivar e inhibir el citocromo P-450 que interviene en el metabolismo de distintos fármacos.

Imagen 1. El hábito tabáquico puede influir en el efecto de algunos fármacos

EFECTO PLACEBO

En latín, la palabra *placebo* significa "te agradaré". Un placebo es toda sustancia o proceder terapéutico desprovisto de utilidad en la situación clínica para la que se emplea. Esto no significa que el placebo sea ineficaz, ya que puede producir un efecto, el llamado efecto placebo.

El efecto placebo es la modificación terapéutica, objetiva o subjetiva, que se produce en un individuo al cual se ha administrado un placebo.

Los placebos se han utilizado desde la antigüedad, en la mayoría de los casos sin saber que lo que se administraba no tenía el efecto terapéutico que se le atribuía. Incluso en la actualidad, se siguen administrando fármacos cuya actividad farmacodinámica está en duda y que con el paso del tiempo, en muchos casos, será achacada al efecto placebo.

El mecanismo de acción de los placebos es desconocido. Numerosas teorías han surgido desde que a mediados del siglo XX se comenzó a mostrar interés por el efecto placebo; no obstante, estas teorías (psicológicas, psicofisiológicas, psicosomáticas, etc.) siguen sin explicar, por el momento, el mecanismo de acción de los placebos.

Desde el punto de vista farmacológico, no sólo interesan los placebos como sustancias sin propiedades terapéuticas, sino también el efecto placebo producido por fármacos con acción terapéutica definida, ya que el efecto final de un medicamento puede ser debido a su efecto terapéutico, al que hay que sumarle el efecto placebo que el medicamento puede producir.

Existen dos tipos de placebo: placebos puros y placebos activos. Los placebos puros son sustancias inertes sin propiedades farmacológicas (lactosa, sacarosa, almidón, agua destilada, etc.), por el contrario, los placebos activos son sustancias dotadas de actividad farmacológica, pero que no son eficaces en el tratamiento de la patología para la que se utilizan, o se administran a dosis mí-

nimas sin actividad terapéutica o tienen una actividad farmacodinámica específica a la que hay que sumarle el efecto placebo, ya que como se ha visto anteriormente, éste puede acompañar al efecto farmacológico.

Los placebos, de forma similar a los fármacos activos, no sólo son capaces de producir efectos beneficiosos, sino también adversos, en este caso se habla de efecto nocebo. Este efecto nocivo o nocebo suele ser leve (náuseas, palidez, somnolencia, excitación, escalofríos, temblores, etc.).

Un mismo individuo puede reaccionar a la administración de un placebo de forma distinta en función del contexto global en el que se encuentre; así, el placebo puede producir en él modificaciones favorables (placebo sensibilidad), desfavorables (placebo negatividad) o ningún tipo de reacción (placebo resistencia).

Los placebos, igual que los fármacos activos, se pueden emplear con fines terapéuticos, con fines diagnósticos y en el ensayo clínico de medicamentos; en este último caso para diferenciar la efectividad farmacológica del posible efecto placebo que pueda producir el fármaco objeto de ensayo.

Numerosos factores pueden influir en el efecto placebo, como por ejemplo: las características físicas (color, sabor, olor, etc.) del placebo utilizado, la vía por la que se administra (suele ser más placebogénica la vía parenteral), la relación del personal sanitario que administra o prescribe el placebo con el enfermo, el ambiente que le rodea, los síntomas de la enfermedad (si la patología lleva asociados componentes psicológicos, como la ansiedad, aumenta la posibilidad de aparición de efecto placebo) y el precio: si éste es elevado se potencia el efecto placebo.

RESUMEN

- La farmacodinamia es la parte de la farmacología que estudia la acción y el mecanismo de acción de los fármacos. Cuando se administra un fármaco con el fin de obtener un efecto general o sistémico, es preciso que éste pase a la sangre para que ésta, a su vez, le lleve al lugar de acción donde interaccionará con las células. Este proceso traerá consigo modificaciones celulares responsables del efecto terapéutico.

- Se denomina acción farmacológica a la modificación o modificaciones que produce un fármaco sobre procesos fisiológicos del organismo, las cuales son siempre de carácter cuantitativo, nunca cualitativo. Las principales acciones farmacológicas son: estimulación, depresión, reemplazo y acción antiinfecciosa.

- Los fármacos pueden actuar por un mecanismo de acción no específico o por un mecanismo específico; en el último caso, su acción se produce tras la interacción selectiva del fármaco con su receptor. Una vez unido el fármaco al receptor, se producirán en la célula fenómenos complejos como: modificaciones en la permeabilidad iónica de la membrana celular, alteraciones en la estructura o la síntesis de proteínas celulares, modificaciones en la actividad enzimática celular, etc., responsables del efecto final del fármaco.

- El efecto de los medicamentos se puede ver modificado por numerosos factores. Algunos de ellos son:

  – Factores farmacocinéticos: pueden influir en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación. Por ejemplo, a nivel de absorción, la acción de los fármacos varía en función de la velocidad de absorción y ésta, a su vez, cambia en función de la vía de administración, pudiendo obtener distinta intensidad en el efecto farmacológico si se administra un mismo fármaco con la misma dosis por vías distintas.
  – Interacciones medicamentosas: son las modificaciones del efecto de un fármaco producidas por la administración simultánea con otro u otros fármacos. En la mayoría de los casos estas interacciones son perjudiciales, ya que pueden provocar una disminución del efecto terapéutico y/o un aumento de la toxicidad. Las interacciones medicamentosas pueden ser de tres tipos: fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas. Por tanto, es necesario consultar las tablas de incompatibilidades antes de mezclar dos o más fármacos en la misma jeringa o solución.
    • Las interacciones farmacocinéticas se producen cuando un fármaco produce modificaciones en los procesos de absorción, distribución, metabolismo o eliminación de otro fármaco.
    • Las interacciones farmacodinámicas se originan cuando dos o más fármacos actúan sobre el mismo receptor, el mismo órgano o el mismo sistema fisiológico. Los fenómenos que se derivan de este tipo de interacciones se denominan sinergismo y antagonismo.

- Dos fármacos actúan sinérgicamente cuando los efectos que se obtienen al administrarlos conjuntamente son iguales o superiores a la suma de sus efectos individuales. Por el contrario, el antagonismo se produce cuando al administrar dos fármacos simultáneamente se origina una disminución o anulación del efecto de uno de ellos por la acción del otro.

- La tolerancia es la disminución de la respuesta a un fármaco tras haber sido administrado durante un periodo determinado de tiempo, no obstante, si se incrementa la dosis se logra aumentar la respuesta.

- Factores fisiológicos como la edad, el peso y el ritmo circadiano también pueden influir en el efecto de los fármacos.

- Factores patológicos, como por ejemplo, alteraciones gastrointestinales que pueden afectar al proceso de absorción oral de fármacos y alteraciones hepáticas y renales que influirán al metabolismo y excreción, también pueden modificar el efecto terapéutico final de los fármacos.

- Factores genéticos pueden influir en el efecto farmacológico, ya que existe variabilidad genética en relación con los distintos procesos que se desencadenan desde que un fármaco es administrado hasta que se elimina. Otros factores como la dieta, el hábito tabáquico y la contaminación ambiental pueden influir en el efecto de los fármacos.

- El efecto placebo es la modificación terapéutica, objetiva o subjetiva, que se produce en un individuo al cual se le ha administrado un placebo. Existen dos tipos de placebos: puros e impuros, y un mismo individuo puede reaccionar a la administración de un placebo de forma distinta en función del contexto en el que se encuentre. Así, el placebo puede producir placebo sensibilidad, placebo negatividad o placebo resistencia. Los placebos se utilizan con fines terapéuticos, con fines diagnósticos y en el ensayo clínico.

BIBLIOGRAFÍA

- Castell S, Hernández M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Jiménez Agustín R. El efecto placebo. Metas Enferm 2000; 3(27):26-29.
- Lilley LL, Aucker RS. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Mosquera González JM, Galdos Anuncibay P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 1999.
- Ruiz-Canela M. De la investigación farmacogenómica a la medicina individualizada: un espacio para la reflexión ética. Revista de Medicina de la Universidad de Navarra 2005; 49(2):32-33.

4 Toxicidad de los fármacos

Rosa Mª Martínez Ruiz

Objetivos

- Diferenciar los distintos tipos de reacciones adversas.
- Describir las distintas alteraciones no deseadas que pueden producir los fármacos.
- Conocer el manejo y tratamiento de las intoxicaciones medicamentosas.
- Identificar la estructura del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).
- Aprender las funciones y responsabilidades de los agentes implicados en el SEFV.
- Concienciar al profesional de enfermería sobre la importancia de una actuación rápida ante los casos de toxicidad por fármacos.

INTRODUCCIÓN

Ningún fármaco ni sustancia que pueda acompañar al fármaco en los preparados farmacológicos está libre de efectos tóxicos, pudiendo ser dichos efectos perjudiciales una prolongación de los efectos terapéuticos.

Un mismo fármaco puede tener numerosos efectos pero, generalmente, sólo uno se considera efecto terapéutico y el resto son efectos indeseables o secundarios de ese fármaco administrado con una finalidad terapéutica determinada.

Entre un 10 y un 20% de los pacientes hospitalizados presenta una reacción adversa a algún fármaco y entre un 0,25 y un 3% de las muertes en pacientes hospitalizados pueden estar relacionadas con efectos adversos.

Con todos sus posibles inconvenientes, está claro que los medicamentos han ayudado a mejorar la calidad de vida del hombre y, algunos de ellos, como los antibióticos, han hecho descender drásticamente las curvas de mortalidad por infecciones en tiempos no demasiado lejanos.

La farmacovigilancia se puede definir como la valoración de los efectos del tratamiento farmacológico en el conjunto de la población, haciendo especial referencia al estudio de las reacciones adversas o como el conjunto de actividades que persiguen la identificación de reacciones adversas previamente desconocidas. Ésta cobró importancia en la década de los sesenta del siglo XX por el empleo del fármaco talidomida en mujeres embarazadas a las que se les prescribía por su efecto hipnótico-sedante y para disminuir las náuseas y los vómitos.

La relación causa-efecto entre el consumo de talidomida y la aparición de más de 4.000 casos de focomelia (malformación de las extremidades) se estableció al manejar cifras de ventas del medicamento.

Tras la tragedia de la talidomida se determinó la necesidad de valorar la seguridad y eficacia de nuevos medicamentos destinados al ser humano y de establecer un sistema de vigilancia farmacológica capaz de detectar la aparición de nuevos efectos secundarios y malformaciones congénitas. Si este sistema hubiera existido en los años sesenta, como mínimo, los casos de focomelia hubiesen sido menores.

REACCIONES ADVERSAS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como reacción adversa a "*cualquier efecto inesperado de un medicamento que aparece tras la administración de las dosis terapéuticas habituales*", con lo cual, el concepto reacción adversa sería equivalente a efecto indeseable o a iatrogenia medicamentosa.

Por tanto, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) consisten en la aparición de cualquier respuesta no deseada, es decir, no buscada, con dosis adecuadas de un medicamento administrado con fines diagnósticos, terapéuticos o profilácticos, empleando una pauta posológica correcta.

Se diferencian dos tipos de reacciones adversas a medicamentos: las previsibles o tipo A y las imprevisibles o tipo B (Ver Tabla 1). Por otro lado, las RAM pueden depender del fármaco administrado o de una especial susceptibilidad o reactividad del paciente.

Entre las primeras se incluyen, en primer lugar, las reacciones debidas a lo que se denomina sobredosis relativa, es decir, aquéllas que se producen cuando al administrar una dosis habitual, y por las circunstancias que sean, generalmente farmacocinéticas, el medicamento tiende a acumularse en el organismo hasta alcanzar niveles excesivos. Esto ocurre, por ejemplo, en enfermos con insuficiencia renal al administrarles fármacos que se eliminan fundamentalmente por esta vía. En segundo lugar, los denominados efectos colaterales, es decir, los efectos que son consecuencia de la acción farmacológica del medicamento prescrito, como sucede con los fármacos anticolinérgicos al administrarlos a dosis adecuadas para producir relajación muscular, que pueden provocar sequedad de boca o visión borrosa.

También se pueden incluir, dentro de las reacciones adversas que pueden depender del fármaco, aquéllas que surgen como una prolongación de la acción farmacológica buscada.

Entre las reacciones que dependen de una especial susceptibilidad del paciente, se incluyen las reacciones llamadas por idiosincrasia, que son una respuesta cualitativamente anormal de un efecto no farmacológico y que no está mediada por un mecanismo inmunológico. Estas reacciones suelen depender de factores genéticos. La respuesta es cualitativamente similar en todos los individuos, pero puede tomar la forma de una extrema sensibilidad frente a dosis bajas o de extrema insensibilidad frente a dosis altas del compuesto.

Tabla 1. Tipos de reacciones adversas y principales características

CARACTERÍSTICAS	TIPO A O PREVISIBLE	TIPO B O IMPREVISIBLE
Mecanismo de acción	Conocido	Desconocido
Predecible	Sí	No
Frecuencia	Alta	Baja
Gravedad	Leves	Muy graves
Dependientes de la dosis	Sí	No

En este grupo también se incluyen las reacciones de abstinencia y de dependencia, como sucede, por ejemplo, con los analgésicos narcóticos y las reacciones de hipersensibilidad o de alergia.

Diversas reacciones adversas

Reacciones de hipersensibilidad o alergia
La alergia a medicamentos ocupa, después del asma y de la rinitis, el tercer lugar entre los procesos que demandan asistencia en las consultas de alergia. Dado el aumento constante, progresivo y relevante de las reacciones alérgicas a medicamentos y la especial gravedad de muchas de ellas, este tipo de reacciones tiene una gran importancia y más teniendo en cuenta el desconocimiento existente de los muchos factores que intervienen en su génesis.

La hipersensibilidad o alergia es una respuesta cualitativamente anormal mediada por un mecanismo inmunológico. Las características que debe reunir un síndrome clínico para poder etiquetarlo como alérgico son las siguientes:

- Que el cuadro clínico producido por el medicamento sea diferente al que se presenta por su acción farmacológica.
- Que la reacción sea reproducible por la exposición a pequeñas dosis del fármaco.
- Que el fármaco responsable de la presunta reacción no sea la primera vez que se administra al individuo, ya que debe existir una sensibilización previa al fármaco o a una sustancia química de estructura similar.
- Que la respuesta anómala no se presente en todos los individuos a los que se administra el fármaco.
- Que los síntomas y los signos clínicos correspondan a aquellos que suelen producirse en las afecciones alérgicas de otro tipo, aunque en este caso reúnan ciertas peculiaridades.

Algunos de los factores que influyen en la génesis de una alergia medicamentosa son:

- Composición del medicamento: como es lógico, las reacciones alérgicas serán más frecuentes con aquellos medicamentos en cuya composición entren a formar parte varios productos.
- Vía de administración: en general, la vía de administración parenteral suele ser responsable de reacciones alérgicas, al menos, más intensas que las de los medicamentos administrados, por ejemplo, por vía oral.
- Grado de exposición: los sujetos que habitualmente están en contacto con fármacos son más subsidiarios de presentar reacciones frente a los mismos que quienes los usan esporádicamente.
- Edad: en general, el número de reacciones alérgicas a fármacos se incrementa con la edad. Esto es lógico si se tiene en cuenta que el grado de exposición es mayor.
- Antecedentes alérgicos generales: existe una mayor incidencia de reacciones alérgicas a medicamentos en los individuos atópicos con respecto a la población general.

Alteraciones digestivas
Este efecto adverso es producido por numerosos fármacos, fundamentalmente si se administran por vía oral; no obstante, también puede aparecer al administrar determinados fármacos por otras vías.

Así, por ejemplo, los medicamentos pueden producir alteraciones del sentido del gusto, como sabor metálico, amargo o pérdida transitoria de este sentido. Entre los fármacos que pueden producir esta reacción adversa se encuentran los siguientes: captopril, enalapril, cefalosporinas, diltiazem, antiarrítmicos, idoxuridina, nifedipino y zoplicona.

No obstante, dentro de las alteraciones digestivas las más frecuentes son las de tipo gastrointestinal. Esto hace que a veces el fármaco, si se toma por vía oral, deba ser administrado con alimentos a pesar de que pueda disminuir su biodisponibilidad.

Algunos ejemplos de fármacos que pueden producir este efecto son: antiarrítmicos, antibióticos, antifúngicos, antihistamínicos, AINE, antiparkinsonianos, antivíricos, citostáticos, corticoides, digitálicos, sales de hierro e hipolipemiantes.

Alteraciones hepáticas
El hígado es el órgano más importante de biotransformación de fármacos, por lo que tanto estos como sus

metabolitos pueden producir diversas alteraciones hepáticas. El daño hepático puede presentarse tanto de forma aguda como crónica.

Como ejemplos de fármacos que pueden producir este tipo de reacción adversa se pueden citar: paracetamol, isoziacida y halotano.

Alteraciones hemáticas
Las células hemáticas constituyen una auténtica diana para diversos medicamentos. En la mayoría de los casos, la simple supresión del fármaco responsable de la reacción adversa evitará situaciones posteriores comprometidas.

Alteraciones de la serie roja: de forma general, algunos fármacos pertenecientes a los siguientes grupos farmacológicos pueden producir alteraciones hemáticas de la serie roja: antiarrítmicos, antibióticos, anticonvulsivantes, antidiabéticos orales, antihistamínicos, AINE, antipsicóticos y antituberculosos. En cuanto a las posibles alteraciones, la más frecuente es la anemia.

Alteraciones de la serie blanca: como ejemplo, de forma general, algunos fármacos pertenecientes a los siguientes grupos pueden producir alteraciones hemáticas de la serie blanca: antiarrítmicos, antibióticos, anticonvulsivantes, antidiabéticos orales, antifúngicos, antihipertensivos, antihistamínicos, AINE, antidepresivos, antipsicóticos, antivíricos, diuréticos y glucocorticoides. Entre las alteraciones se pueden citar, por ejemplo, leucopenia, neutropenia y eosinofilia.

Alteraciones renales
El daño renal producido por medicamentos puede ser debido a toxicidad directa del fármaco, daño renal por alteraciones vasculares o a fenómenos inmunológicos o de idiosincrasia.

La toxicidad directa es la causa más frecuentemente implicada en las lesiones renales por fármacos. Los medicamentos que con más asiduidad producen nefrotoxicidad directa son: los anestésicos generales, algunos antibióticos, anticonvulsivantes, antiinflamatorios, antivíricos y citostáticos.

El daño renal por alteraciones vasculares lo pueden producir, por ejemplo, los fármacos AINE, algunos fármacos antihipertensivos y los citostáticos. En cuanto al daño renal por mecanismo inmunológico, es poco frecuente, imprevisible e importante. Como ejemplos de fármacos capaces de producir este tipo de alteración se pueden citar los AINE, la cimetidina, la penicilina y el captopril.

Alteraciones cardiovasculares
En la mayoría de los casos, este efecto adverso se produce en pacientes con patología severa de base y casi siempre en relación con dosis elevadas del medicamento o administraciones rápidas y, generalmente, por vía intravenosa.

Como ejemplos, de forma general, algunos fármacos pertenecientes a los siguientes grupos pueden producir las alteraciones cardiovasculares que a continuación se reflejan:

- Antianginosos: insuficiencia cardiaca, alteraciones vasculares periféricas (frialdad de las extremidades, síndrome de Raynaud, vasodilatación periférica), hipotensión, taquicardia, bradicardia grave.
- Antiarrítmicos: arritmias, hipotensión, insuficiencia cardiaca.
- Anticonceptivos orales: hipertensión arterial, tromboembolismo, infarto de miocardio.
- Antidepresivos: hipertensión arterial, alteraciones del ritmo, hipotensión ortostática.
- Antihipertensivos: hipotensión ortostática, bradicardia, taquicardia.
- Digitálicos: arritmias.
- Diuréticos: hipotensión.
- Hormonas tiroideas: taquicardia, angina e infarto.
- Simpaticomiméticos: taquicardia, hipertensión, bradicardia, dolor anginoso.

Ototoxicidad
Muchos medicamentos utilizados en la actualidad pueden producir directa o indirectamente ototoxicidad, pudiendo dejar en ocasiones secuelas perennes e irreversibles.

La vía de administración, la función renal, la duración del tratamiento, la edad (ancianos y niños), el embarazo, el uso conjunto con otros fármacos o sustancias potencialmente ototóxicos y la presencia de patologías concomitantes son factores determinantes en la aparición de este efecto adverso.

La pérdida de audición, las alteraciones del equilibrio y los acúfenos son los signos más característicos, siendo necesario estar muy atentos a su aparición en pacientes con tratamientos potencialmente ototóxicos.

Dependiendo de las estructuras afectadas, la lesión puede ser: coclear, vestibular o de ambos tipos. La separación entre afectación coclear o vestibular no está clara, siendo las lesiones frecuentemente mixtas, aunque en algunos casos predomine uno u otro componente. A menudo es difícil dilucidar si los síntomas de mareo, vértigo o inestabilidad son causa vestibular central o periférica.

Entre los medicamentos responsables de la aparición de ototoxicidad se encuentran algunos antibióticos como la estreptomicina, la vancomicina, el cloranfenicol y la eritromicina, los salicilatos, la furosemida, la quinidina y algunos citostáticos como bleomicina y cisplatino.

Fiebre, hipertermia maligna e hipotermia medicamentosa
Algunos fármacos pueden producir como efecto adverso reacción febril, cesando ésta, normalmente, con la supresión del fármaco.

El origen de esta reacción parece ser alérgico debido a la existencia de un intervalo de tiempo desde el inicio de la administración del fármaco, a que la fiebre es un

componente habitual de la enfermedad del suero y a que se suele acompañar de otras manifestaciones de hipersensibilidad como exantema, artralgias, discrasias sanguíneas, etc.

Algunos de los fármacos más frecuentemente implicados en la aparición de reacción febril son: anfotericina B, asparraginasa, bleomicina, pirazolonas, N-acetilcisteína, alopurinol, barbitúricos, procainamida, quinidina, salicilatos, cimetidina, algunas sales de hierro, fenitoína, algunos antibióticos y colchicina.

Por otro lado, la hipertermia maligna, que es un cuadro raro e infrecuente y de elevada mortalidad, tiene unas características clínicas determinadas por la triada clásica: rigidez muscular, hiperpirexia y acidosis mixta. Suele manifestarse en pacientes genéticamente predispuestos en el curso de una anestesia general en la que se emplean anestésicos inhalatorios volátiles del tipo halotano, además de miorrelajantes despolarizantes (succinilcolina). Excepcionalmente, se produce por otros agentes anestésicos.

Cuando un paciente tenga antecedentes familiares o personales de hipertermia maligna, debe evitarse la anestesia general con los fármacos citados y, si es posible, se efectuará anestesia loco-regional.

Los signos tempranos que aparecen en este tipo de reacción medicamentosa son: rigidez de músculos mandibulares que se generaliza a otras masas musculares, taquiarritmias, hipertensión arterial, taquipnea, cianosis en placas y oscurecimiento de la sangre en el campo quirúrgico, así como aumento progresivo de la temperatura corporal hasta cifras extremas.

Algunas medidas a seguir en el tratamiento de la hipertermia maligna son: suspensión inmediata de la intervención quirúrgica, enfriamiento corporal con hielo, suspensión de la administración de anestésicos volátiles y miorrelajantes despolarizantes, oxigenoterapia al 70-90%, administración de bicarbonato sódico intravenoso hasta elevar el pH a 7,20-7,30 y administración de fármacos antiarrítmicos.

En cuanto a la hipotermia, como efecto adverso, entre los fármacos que la pueden producir se pueden citar los siguientes: clorpromacina, barbitúricos, reserpina, atropina, anestésicos generales, citostáticos, miorrelajantes curarizantes y prazosin.

Es muy importante el diagnóstico precoz del cuadro y aplicar medidas de recalentamiento paulatino, vigilando la posible aparición de shock por redistribución vascular y brusca vasodilatación, así como de arritmias cardiacas.

Teratogénesis inducida por fármacos

Son muchos los fármacos que cuando se administran a la mujer embarazada pueden atravesar la barrera placentaria y llegar al feto, pudiendo producir en éste distintos efectos.

Se denominan efectos teratógenos inducidos por fármacos a las malformaciones congénitas debidas al efecto tóxico producido por estos sobre el feto. El momento en que se encuentre el desarrollo fetal es muy importante, siendo el periodo de mayor riesgo en la fase de organogénesis (entre la tercera y décima semana). A partir del tercer mes de embarazo, el riesgo de teratogenicidad es mucho menor, ya que casi todos los órganos están formados, aunque algunos sistemas, como el genitourinario, pueden verse afectados todavía por los agentes farmacológicos.

Además de los efectos teratógenos, la administración de fármacos a la mujer embarazada puede producir otras alteraciones que se manifestarán en el recién nacido.

En la Tabla 2 se reflejan algunos de los posibles efectos teratogénicos y otras alteraciones en el feto y recién nacido producidas por la administración de distintos fármacos a la madre durante el embarazo.

La Agencia de la Alimentación y el Medicamento (FDA) de EEUU ha establecido una clasificación del riesgo de medicamentos durante el embarazo asignando a cada fármaco una de las siguientes categorías:

- Categoría A: estudios controlados en mujeres no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre del embarazo (tampoco hay evidencias de riesgo en el tercer trimestre) siendo remotas las posibilidades de riesgo fetal.
- Categoría B: estudios sobre animales gestantes no han demostrado riesgo fetal, pero no existen estudios controlados en mujeres gestantes, o los estudios sobre animales han mostrado efectos adversos (distintos a disminución de la fertilidad) que no se han demostrado en estudios controlados en mujeres en primer trimestre de embarazo (sin existir evidencia de riesgo en restantes trimestres).
- Categoría C: estudios sobre animales gestantes han demostrado efectos adversos fetales (teratogénicos, embriocidas u otros) no existiendo estudios controlados en mujeres gestantes o no se dispone de estudios en animales ni en mujeres. Estos fármacos sólo deben emplearse cuando el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
- Categoría D: existe evidencia positiva de riesgo fetal humano, pero los beneficios de su uso en mujeres gestantes pueden ser aceptables a pesar del riesgo (p. ej.: si el fármaco se necesita para tratar una enfermedad que amenaza la vida).
- Categoría X: estudios en animales o seres humanos han demostrado anomalías fetales, o existe evidencia de riesgo fetal basado en la experiencia existente en humanos, o ambos, y el riesgo del uso del fármaco en mujeres gestantes claramente sobrepasa cualquier posible beneficio. Estos fármacos están contraindicados en mujeres que están o pueden estar embarazadas.

Tabla 2. Malformaciones y otras alteraciones producidas por fármacos administrados durante el embarazo

FÁRMACO	MALFORMACIÓN O ALTERACIÓN
Antibióticos aminoglucósidos	Sordera
Cloranfenicol	Síndrome gris del recién nacido
Sulfamidas	Anemia hemolítica, ictericia
Tetraciclinas	Alteraciones en el desarrollo dentario y en la mineralización de los huesos
Salicilatos	Hemorragias
Amiodarona	Bradicardia sinusal en el recién nacido
Anticoagulantes	Hemorragia
Carbamazepina	Defectos del tubo neural
Fenitoína	Síndrome denominado embriofetopatía por hidantoína; consta de los siguientes signos y síntomas: hipoplasias de falanges distales, hipoplasia ungueal, hirsutismo, deficiencias del crecimiento, cardiopatías, paladar hendido, labio leporino, retraso mental con microcefalia
Ácido valproico	Defectos del tubo neural
Citostáticos	Se han detectado efectos teratógenos y mutagénicos, alteraciones en el desarrollo, malformaciones y aborto espontáneo
Litio	Puede provocar alteraciones congénitas de los grandes vasos y cardiopatías
Anticoagulantes	Hemorragias
Propanolol	Partos prematuros y abortos. En tratamientos prolongados: cuadros de bradicardia sinusal, hipoglucemia y retrasos del crecimiento
Corticoides	Se han descrito casos de retraso en el crecimiento intrauterino
Andrógenos	Virilización del feto
La vitamina A (a dosis altas) y sus derivados (isotretinoína y etretinato)	Alteraciones del sistema nervioso central (SNC), alteraciones craneofaciales, malformaciones cardiacas, malformaciones tímicas
Misoprostol	Aborto, síndrome de Moebius

Efectos de los fármacos en la lactancia materna

Aunque la mayoría de los medicamentos que se administran a la madre son capaces de pasar al recién nacido a través de la leche, no suelen plantearse problemas importantes, ya que las cantidades excretadas que el niño puede recibir son pequeñas. No obstante, existen algunos medicamentos que pueden alcanzar concentraciones en la leche iguales, o incluso superiores, a las plasmáticas de la madre.

Algunos de los fármacos cuya administración a la madre durante la lactancia puede constituir un riesgo para el niño son: benzodiacepinas, citostáticos, tetraciclinas, corticoides, tiroxina, litio, metronidazol, fenobarbital, amiodarona, atenolol, sotalol, cloranfenicol, primidona, etosuximida, fluoxetina, loratadina, sales de oro, salicilatos, teofilina, ciclosporina y azatioprina.

INTOXICACIONES POR FÁRMACOS

Las intoxicaciones por fármacos, a diferencia de los efectos adversos que puede aparecer a dosis terapéuticas, se asocian a la administración de dosis altas de medicamentos.

El tratamiento general de las intoxicaciones por fármacos incluye el tratamiento sintomático y el complementario.

Tratamiento sintomático

Dirigido a sostener las funciones vitales del organismo mientras se elimina el tóxico. Su exposición detallada sería muy extensa, no obstante, hay un cierto número de manifestaciones sindrómicas que se dan con mayor frecuencia en las intoxicaciones, por lo que habrá que limitarse a su enumeración con las principales medidas terapéuticas.

Alteraciones cardiovasculares

- Colapso y estado de shock: se hace necesaria la administración de analépticos vasculares para mantener el tono circulatorio, reponer la volemia y mantener la función cardiaca.
- Trastornos del ritmo cardiaco: son consecuencia de la hiperexcitabilidad debida a la aparición de focos ectópicos, de la presencia de extrasístoles ventriculares mono o polimorfas, fibrilación ventricular y bloqueos

intraventriculares. La procainamida y la ajmalina combaten eficazmente los estados de hiperexcitabilidad cardiaca. El lactatosódico intravenoso es muy útil en los bloqueos de rama.
- Parada cardiaca: constituye el cuadro más grave y que exige una terapéutica más enérgica y precoz. Debe iniciarse inmediatamente a su instauración masaje cardiaco externo, unido a la respiración boca a boca, ya que se le suele asociar a menudo parada respiratoria; el masaje irá seguido de la administración de adrenalina o noradrenalina, intravenosas, salvo contraindicación, así como de cloruro cálcico (contraindicado en la intoxicación por digitálicos). Si el paro cardiaco ha sido debido a fibrilación ventricular, el tratamiento adecuado sería el choque eléctrico.

Alteraciones respiratorias
Los mecanismos que conducen a dicha alteración son:

- Depresión directa del centro respiratorio. Buen número de tóxicos de acción sobre el SNC deprimen el centro respiratorio (barbitúricos).
- Bloqueo neuromuscular: lo producen todos los tóxicos de acción curarizante.
- Contracturas y espasmos musculares con paralización tetánica del tórax o a nivel de la laringe.
- Obstrucción bronquial. Puede deberse a vómitos, a secreciones bronquiales excesivamente abundantes, etc.

El tratamiento en estos casos comprende, ante todo, la desobstrucción de las vías aéreas, para lo que puede bastar colocar al intoxicado en una posición tipo Trendelenburg, y otras veces se hace necesario aspirar mucosidades que obstruyen las vías respiratorias, intubar al enfermo e, incluso, realizar una traqueotomía. Libres las vías respiratorias, puede llevarse a cabo con éxito una asistencia ventilatoria.

Coma
El tratamiento sintomático implica vigilancia cuidadosa de la respiración, las infecciones respiratorias y el equilibrio hidroelectrolítico. A veces, es necesario la administración de estimulantes del SNC.

Manifestaciones nerviosas
Son especialmente frecuentes las convulsiones (se pueden administrar barbitúricos de acción rápida o benzodiacepinas), así como los trastornos psíquicos agudos (agitación, confusión mental, delirio, alucinaciones), para los que son útiles los sedantes y neurolépticos. El dolor puede representar un síntoma altamente molesto y peligroso por el riesgo de desencadenar cuadros de shock; se administrarán analgésicos, controlando su acción para evitar el peligro de su acción depresora sobre el SNC.

En las alteraciones del sistema nervioso vegetativo, parasimpaticotonía por anticolinesterásicos, por ejemplo, el tratamiento sintomático se realiza con los correspondientes antagonistas.

Insuficiencia renal aguda
La importancia de esta manifestación de las intoxicaciones agudas exige el continuo control de la diuresis, retención nitrogenada, balance electrolítico, etc. Se procurará mantener la excreción renal y se seguirá la evolución del cuadro con frecuentes exámenes de laboratorio. Si la uremia aumenta, con diuresis insuficiente, deberá procederse a una depuración extrarrenal, mediante diálisis peritoneal, o extracorporal.

Insuficiencia hepática
Sus manifestaciones clínicas son: trastornos hidrosalinos, acidosis, alteraciones de la coagulación sanguínea, etc. Se administran fármacos como, por ejemplo, los protectores de la célula hepática.

Manifestaciones digestivas
Vómitos y diarreas, deshidratación, acidosis, infecciones intestinales sobreañadidas.

Trastornos hematológicos
Los más graves corresponden a la hemólisis aguda, modificaciones del pigmento sanguíneo (carboxihemoglobina, metahemoglobina), que repercuten en la oxigenación tisular, anemias, alteraciones de la coagulación, etc., que a menudo plantean problemas de urgencia vital y exigen la realización de transfusiones, exanguinotransfusiones, etc.

Tratamiento complementario

Como ejemplo de tratamiento complementario se puede citar la administración de vitaminas como el ácido ascórbico, vitamina B_2, vitamina K en los trastornos de la coagulación sanguínea y vitamina B_1 como eficaz protector de las lesiones nerviosas periféricas.

Conducta terapéutica en las intoxicaciones

La conducta terapéutica general en las intoxicaciones comprende tres tiempos:

- Urgencia inmediata.
- Urgencia diferida.
- Tratamiento complementario.

Urgencia inmediata
Abarca las medidas a tomar inmediatamente a nuestra toma de contacto con el enfermo, sin esperar a conocer el tóxico responsable. Según la puerta de entrada de éste, se hará:

- Tratamiento local externo: evacuación del tóxico de las puertas de entrada (cutánea, ocular, etc.).
- Tratamiento local interno: evacuación del tóxico de las puertas de entrada internas (digestiva, pulmonar, transcutánea).

- Tratamiento general: destinado a combatir aquellos síndromes que pueden comprometer la vida del intoxicado:
  - Síndromes cardiocirculatorios (shock, arritmias, parada cardiaca).
  - Síndromes respiratorios (anoxia).
  - Síndromes nerviosos (dolor, convulsiones, delirio, coma).
  - Accidentes alérgicos.

Urgencia diferida
Mientras se han llevado a cabo las medidas anteriores, se habrán realizado las investigaciones necesarias para averiguar la naturaleza del tóxico (anamnesis, síntomas presentes, investigaciones analíticas, etc.). El conjunto de medidas que comprende esta urgencia diferida puede, en unos casos, llevarse a cabo en tratamiento domiciliario, pero a menudo exige el tratamiento hospitalario.

- Tratamiento específico (etiológico): se incluyen aquí los diversos tipos de tratamiento antidótico.
- Tratamiento no específico:
  - Tratamiento sintomático.
  - Tratamiento eliminador.

Tratamiento complementario: expuesto anteriormente.

ANTÍDOTOS

Los antídotos sólo se deben utilizar bajo una indicación precisa, ya que algunos poseen toxicidad propia. Se dispone de un número limitado de ellos, siendo usados sólo en el 5-10% de las intoxicaciones. Algunos antídotos pueden y deben ser empleados en toxicología prehospitalaria, lo que les confiere un mayor margen de eficacia (Ver Tabla 3).

Los antídotos poseen la acción más específica, más eficaz y, algunas veces, la más rápida de entre todas las sustancias o métodos con utilidad terapéutica en toxicología clínica. Algunos de ellos (antídotos reanimadores) tienen un papel preponderante en la reanimación de algunas intoxicaciones, formando parte del botiquín de reanimación toxicológica. No obstante, su uso no debe suplir las técnicas de soporte vital sino complementarlas.

Los antídotos son sustancias que actúan por diversos mecanismos para impedir los efectos nocivos del tóxico.

Estas sustancias también pueden tener efectos secundarios, por lo que su uso debe estar bien justificado; los niveles plasmáticos de un tóxico pueden justificar la decisión de iniciar, prolongar o suspender un tratamiento con un antídoto.

El carbón activado por vía oral es un antídoto prácticamente universal que actúa reteniendo el tóxico y, por tanto, inhibiendo la absorción de muchos de ellos. La dosis habitualmente es única; en el adulto es de 50-100 g diluidos en 250 ml de agua.

Monitorización de los niveles séricos de fármacos

La monitorización de los niveles de fármacos es útil para evitar intoxicaciones y especialmente necesaria en algunos fármacos con estrecho margen de seguridad.

Ante la sospecha de toxicidad, el hallazgo de una concentración sérica por encima del rango terapéutico reforzará el diagnóstico. No obstante, también puede aparecer toxicidad con concentraciones dentro de dicho rango.

El tipo de muestra utilizado para la monitorización de niveles de fármacos suele ser suero. También se puede medir en plasma (excepto antibióticos aminoglucósidos y litio) y en ocasiones las determinaciones deben hacerse en sangre total anticoagulada con EDTA (ciclosporina, por ejemplo).

Algunos fármacos que se monitorizan con más frecuencia se relacionan en la Tabla 4.

Tabla 3. Algunos antídotos indicados en intoxicaciones por fármacos

ANTÍDOTO	FÁRMACOS
Edofronio	Curarizantes
Vitamina K	Cumatínicos
Flumazenilo	Benzodiacepinas
Glucagón	Insulina
N-acetilcisteína	Paracetamol
Naloxona	Opiáceos
Protamina	Heparina
Desferoxamina	Sales de hierro

Tabla 4. Fármacos monitorizados más frecuentes

FÁRMACO	RANGO TERAPÉUTICO
Ácido valproico	50-100 µg/ml
Carbamazepina	4-10 µg/ml
Fenitoína	10-20 µg/ml
Fenobarbital	15-40 µg/ml
Teofilina	10-20 µg/ml
Digoxina	0,8-2 µg/ml

FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados. Está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener en el mercado medicamentos con una relación beneficio-riesgo adecuada, o bien, suspender su uso cuando esto no sea posible.

Por lo tanto, la farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes que utilizan el medicamento: el titular de la autorización de comercialización, las autoridades sanitarias, el médico, el farmacéutico, la enfermera y el paciente, así como el evaluador de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas. Todos deben compartir la máxima información sobre los medicamentos para alcanzar una utilización óptima y poder identificar lo más rápidamente posible reacciones adversas graves o no conocidas en el momento de su autorización, para así prevenirlas o reducir su frecuencia y gravedad.

La Ley del Medicamento establece que las enfermeras, junto con otros profesionales sanitarios, están obligados a colaborar con el sistema español de farmacovigilancia, debiendo notificar cualquier sospecha de reacción adversa, fundamentalmente de fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones adversas graves o raras a otros fármacos.

La notificación se realiza mediante la tarjeta amarilla al centro de farmacovigilancia de cada comunidad autónoma, siendo esta información es muy importante para la evaluación periódica de la relación beneficio riesgo de los medicamentos.

Reacción adversa

En este contexto, reacción adversa a un medicamento se considera a "*una reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica*" (Real Decreto 2000/1995, BOE 12/01/96).

Reacción adversa grave
Es cualquier reacción adversa que pueda ser mortal, que pueda poner en peligro la vida, que implique una incapacidad o una invalidez, o que tenga por consecuencia la hospitalización o la prolongación de la hospitalización.

La Unión Europea (Directiva 2000/38/CE) ha propuesto como reacción adversa grave a "*cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez persistente o significativa, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento*".

A efectos de notificación expeditiva, también se incluyen las anormalidades congénitas y las consecuencias adversas clínicamente graves asociadas con un uso diferente al indicado en la ficha técnica (p. ej.: incluyendo la prescripción de dosis mayores a las recomendadas), con sobredosificaciones o con abuso.

Reacción adversa inesperada
Es la reacción adversa que no se menciona en el resumen de las características del producto (ficha técnica) (Real Decreto 700/2002). Ante la sospecha de una probable reacción adversa a un medicamento, el profesional sanitario que lo haya detectado (notificador) debe comunicarlo a la unidad de farmacovigilancia.

Notificación

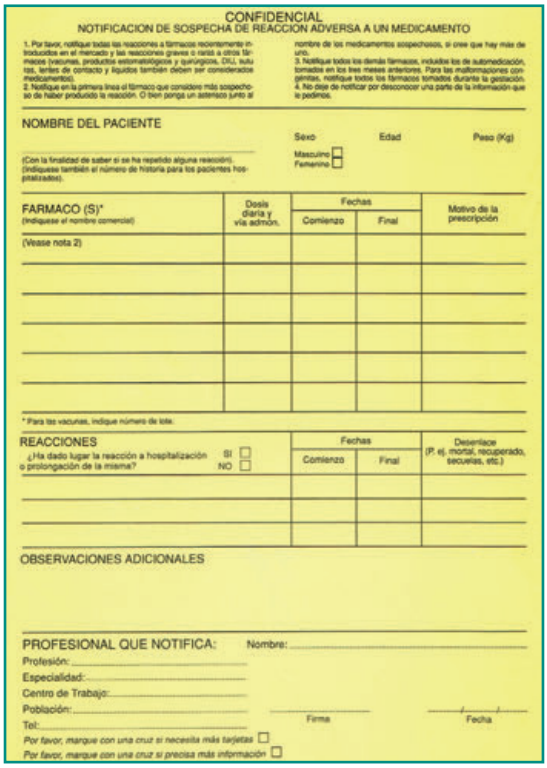
Es la comunicación de una sospecha de reacción adversa a un medicamento a una unidad de Farmacovigilancia. En el SEFV, estas notificaciones se realizan mediante los formularios de recogida de reacción adversa (la tarjeta amarilla o el formulario de la industria farmacéutica), procurando los medios necesarios en cada caso para mantener la confidencialidad de los datos. La notificación está validada cuando se confirma la identidad del notificador y/o del origen de la notificación.

Notificador
Como ya se ha dicho, es todo profesional sanitario que haya sospechado de una probable reacción adversa a un medicamento y que lo haya comunicado a la unidad de farmacovigilancia.

Confidencialidad
En farmacovigilancia, es el mantenimiento de la privacidad de los pacientes, profesionales sanitarios e instituciones, incluyendo la identidad de las personas y de toda la información clínica/médica personal.

Tarjeta amarilla
Es el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas, editada en color amarillo y distribuido por los centros autonómicos de farmacovigilancia a los profesionales sanitarios de su comunidad autónoma, para permitirles la notificación. Llevan impresa la dirección del centro y su franqueo es en destino, para facilitar su envío. Recoge información relativa al paciente (identificación, edad, sexo, peso), al fármaco sospechoso (nombre, dosis, vía, frecuencia, fecha de inicio y final, indicación terapéutica), a la reacción adversa (descripción, fecha de comienzo y final, desenlace, efecto de la reexposición si ha existido, etc.) y al profesional notificador (nombre, dirección, teléfono, profesión, nivel asistencial, etc.) (Ver Imagen 1).

Una vez detectada y notificada una reacción adversa, debe pasar a través de las diferentes agencias y comités, tanto autonómicos como nacionales, europeos e internacionales.



CONFIDENCIAL
NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, OTC, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No dude de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción). (Indíquese también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

Sexo: Masculino ☐ Femenino ☐ Edad Peso (Kg)

FARMACO (S)* (Indíquese el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admon.	Fechas: Comienzo	Fechas: Final	Motivo de la prescripción
(Vease nota 2)				

* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES (¿Ha dado lugar la reacción a hospitalización o prolongación de la misma? SI ☐ NO ☐)	Fechas: Comienzo	Fechas: Final	Desenlace (P. ej. mortal, recuperado, secuelas, etc.)

OBSERVACIONES ADICIONALES

PROFESIONAL QUE NOTIFICA: Nombre:
Profesión:
Especialidad:
Centro de Trabajo:
Población: Firma Fecha
Tel:
Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas ☐
Por favor, marque con una cruz si precisa más información ☐

Imagen 1. Tarjeta amarilla del servicio español de farmacovigilancia

Funciones y responsabilidades en el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV)

Agencia Española del Medicamento (AEM)

De acuerdo con el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, cabe destacar las siguientes funciones:

- Planificar, coordinar, evaluar y desarrollar el SEFV.
- Actuar como centro nacional de referencia en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- Recibir, valorar, procesar y emitir la información sobre las sospechas de reacciones adversas procedentes de la industria farmacéutica correspondientes a los medicamentos de uso humano.
- Realizar estudios farmacoepidemiológicos destinados a evaluar la seguridad de los medicamentos de uso humano.

Así mismo, la AEM dispone del comité de seguridad de medicamentos de uso humano (CSMH), que tiene entre sus funciones la de asesorar a la agencia en el ejercicio de la función de coordinación que a ésta le compete respecto a la planificación y el desarrollo del SEFV.

Las funciones relativas a farmacovigilancia que corresponden a la subdirección de seguridad de medicamentos se llevan a cabo a través de la división de farmacoepidemiología y farmacovigilancia, que ejerce la función de centro coordinador del SEFV.

Comunidades autónomas

Las comunidades autónomas comparten con la AEM las tareas de farmacovigilancia que coordina, al igual que las de control de medicamentos. Las unidades respectivas que en cada comunidad autónoma se responsabilizan del programa de farmacovigilancia han de estar coordinadas con las unidades responsables de las tareas de la inspección farmacéutica, así como las de salud pública.

Centros autonómicos de farmacovigilancia

Los centros autonómicos de farmacovigilancia son unidades técnicas de vigilancia farmacológica vinculadas al sistema sanitario a través de los servicios de salud de las correspondientes comunidades autónomas.

Estos centros se coordinan entre ellos a través del comité técnico de farmacovigilancia y del centro coordinador del SEFV. Los centros autonómicos son los encargados de implantar, desarrollar y potenciar, en sus ámbitos geográficos, el programa de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos y de realizar cuantos programas de farmacovigilancia consideren conveniente llevar a cabo. Los técnicos que desarrollan su labor en estos centros deberán ser profesionales sanitarios específicamente formados en técnicas de farmacovigilancia y farmacoepidemiología, entrenados en las normas y funcionamiento del SEFV y registrados en la AEM.

Profesionales sanitarios

De acuerdo con lo que se establece en la normativa vigente, los profesionales sanitarios tienen la responsabilidad de:

- Notificar toda sospecha de reacción adversa grave o inesperada y todas aquellas de fármacos de reciente comercialización.
- Enviar dicha información lo más rápidamente posible al centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente, mediante el formulario de notificación espontánea utilizado por el SEFV: la tarjeta amarilla.
- Conservar la documentación clínica de las reacciones adversas a medicamentos, con el fin de completar o realizar el seguimiento, en caso necesario.
- Cooperar con los responsables técnicos del SEFV, proporcionando los documentos fuente necesarios que estos soliciten para ampliar o completar la información de la notificación del caso de sospecha de reacción adversa.
- Mantenerse informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren.
- Colaborar, aportando información, con los responsables de farmacovigilancia de los laboratorios farmacéuticos, cuando estos se la soliciten, tras conocer la existencia de una reacción adversa en un paciente que ha utilizado una de sus especialidades farmacéuticas.

RESUMEN

- Es necesario que los profesionales de enfermería sepan que ningún medicamento está libre de efectos tóxicos, que reconozcan estos efectos, aprendan a actuar ante ellos y conozcan su responsabilidad ante la sospecha de una reacción adversa a un fármaco. Según la OMS, reacción adversa es "cualquier efecto inesperado de un medicamento que aparece tras la administración de las dosis terapéuticas habituales".
- Entre las reacciones adversas que pueden producir los fármacos podemos citar las de hipersensibilidad o alergia, alteraciones digestivas, alteraciones hemáticas, alteraciones hepáticas, alteraciones renales, alteraciones cardiovasculares, ototoxicidad, fiebre e hipotermia.
- Dado que muchos fármacos pueden atravesar la barrera placentaria y producir efectos teratógenos y otras alteraciones en el feto, durante el embarazo la paciente debe huir de la automedicación, restringiendo a lo estrictamente necesario la administración de medicamentos.
- En el primer trimestre se debe evitar, si es posible, cualquier tipo de medicación, siendo preferibles los fármacos que llevan largo tiempo en el mercado, frente a los de reciente aparición. En el segundo y tercer trimestre del embarazo hay que tener presente que los fármacos también pueden afectar al feto o al neonato, incluso en sus últimas fases del desarrollo fisiológico y psicológico.
- El tratamiento de las intoxicaciones por fármacos debe tener los siguientes objetivos: procurar que el tóxico permanezca el menor tiempo posible en el organismo, neutralizar sus efectos, tratar sintomáticamente los efectos tóxicos y realizar un tratamiento complementario.
- La farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes que utilizan el medicamento: el titular de la comercialización, las autoridades sanitarias, el médico, el farmacéutico, el enfermero y el paciente, así como el evaluador de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas. Todos deben compartir, dentro de sus atribuciones, la máxima información sobre los medicamentos para alcanzar una utilización óptima y poder identificar lo más rápidamente posible reacciones adversas graves o no conocidas, y cualquier tipo de alteración para prevenirlas o reducir su frecuencia y gravedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Alghabban A. Diccionario de farmacovigilancia. Barcelona: Pharma; 2007.
- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
- Fernández-Alfonso MS, Gallo M. Fundamentos de farmacología básica y clínica. Madrid: Editorial Centro de Estudios Ramón Areces; 2005.
- Fundación para la investigación sanitaria en Castilla-La Mancha. Manual de protocolos y actuación en urgencias. Toledo: FISCAM; 2001.
- Lee A. Reacciones adversas a los medicamentos. Barcelona: Pharma; 2007.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones; 2000.
- Peralta Fernández R, Vivas Rojo E. Reacciones adversas medicamentosas: valoración clínica. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1992.
- Velasco A, Lorenzo P, Serrano JS, Andrés-Trelles F, Velázquez. Farmacología. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1993.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

BLOQUE

II

FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

5 Farmacos simpaticomiméticos y fármacos simpaticolíticos

6 Farmacos parasimpaticomiméticos y fármacos parasimpaticolíticos

5 Fármacos simpaticomiméticos y fármacos simpaticolíticos

Francisca de la Torre Brasas
Begoña Cantero Fernández

Objetivos

- Identificar los fármacos simpaticomiméticos y su mecanismo de acción.
- Describir los receptores adrenérgicos y las acciones mediadas por su estimulación o su inhibición.
- Clasificar los fármacos adrenérgicos de acuerdo con el receptor sobre el que actúan.
- Enumerar las acciones farmacológicas, efectos secundarios y aplicaciones de los fármacos simpaticomiméticos.
- Enumerar las acciones farmacológicas, efectos secundarios y aplicaciones de los principales fármacos simpaticolíticos.
- Establecer los cuidados enfermeros relacionados con estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo (SNA) o neurovegetativo es el encargado de gobernar las funciones viscerales del organismo, manteniendo el medio interno en un nivel óptimo de funcionamiento. Así, este sistema ayuda a controlar muchas actividades orgánicas (presión arterial, temperatura, secreciones y motilidad digestivas, etc.), siendo su funcionamiento independiente de la voluntad.

Los fármacos utilizados para regular sus funciones reciben el nombre de simpaticomiméticos, cuando imitan la acción del SNA, o simpaticolíticos, cuando inhiben o interfieren esa acción.

FISIOLOGÍA DEL SNA

Clásicamente, el SNA se diferencia en dos componentes: simpático (de localización toraco-lumbar) y parasimpático (cráneo-cervical). Los efectos derivados de la activación de estos componentes son generalmente contrapuestos (Ver Tabla 1).

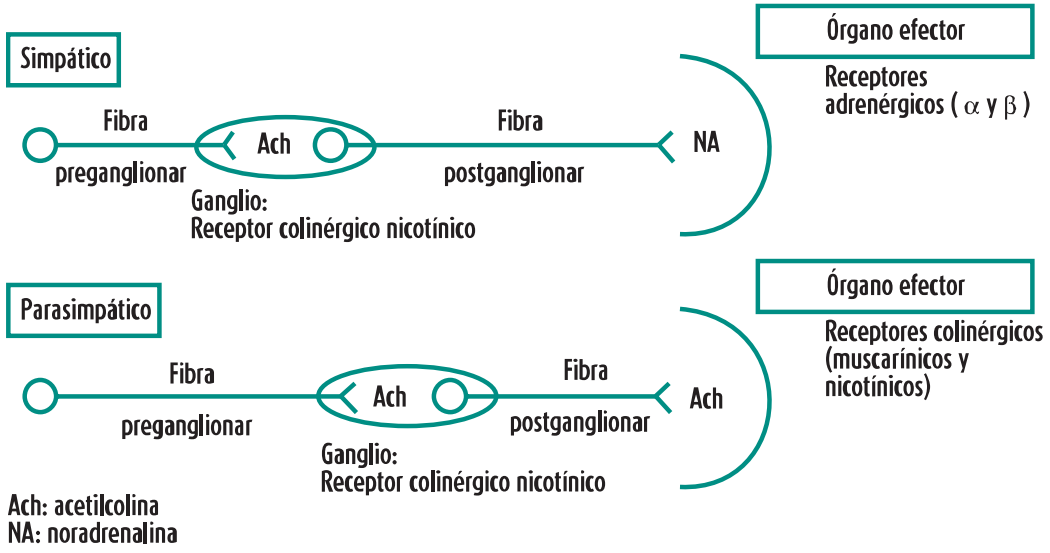
Así, el sistema nervioso simpático muestra una mayor actividad en momentos de emergencia, preparando al organismo para responder a situaciones de actividad, lucha o huida (aumenta la presión arterial, dilata los bronquios y pupilas, aumenta la concentración de glucosa en la sangre y favorece la irrigación de órganos vitales). Por el contrario, el sistema nervioso parasimpático actúa fundamentalmente en la conservación de las funciones vitales (estado vegetativo), favoreciendo la absorción de alimentos, la digestión, protegiendo de la luz, etc.

La transmisión del impulso nervioso al nivel de las sinapsis del SNA tiene lugar mediante la liberación de sustancias químicas llamadas neurotransmisores. Tanto el simpático como el parasimpático (Ver Cuadro 1) constan de una neurona preganglionar, una estación ganglionar (ganglio) y una neurona postganglionar.

Tabla 1. Efectos derivados de la estimulación simpática y parasimpática

	SIMPÁTICO	PARASIMPÁTICO
Corazón: Frecuencia cardiaca Contractilidad Velocidad de conducción Excitabilidad	 Aumento Aumento Aumento Aumento	 Disminución — Disminución —
Vasos sanguíneos	Contracción (excepto coronarios y musculares)	Dilatación
Musculatura bronquial Secreciones bronquiales	Relajación —	Contracción Aumento de secreciones
Secreción salivar	Disminución	Aumento
Estómago e intestino	Disminución de la motilidad Contracción de esfínteres	Aumento de la motilidad Relajación de esfínteres Aumento de secreciones
Secreciones pancreáticas	Disminución de secreción acinar Disminución de insulina Aumento de glucagón	Aumento de secreción acinar
Hepatocito	Estímulo de glucogenolisis Estímulo de gluconeogénesis	Síntesis de glucógeno
Vesícula biliar	Relajación	Contracción
Pupilas	Dilatación (midriasis)	Contracción (miosis)
Vejiga urinaria	Relajación de detrusor Contracción de trígono y esfínter	Contracción de detrusor Relajación de trígono y esfínter
Riñón	Secreción de renina	—
Útero	Relajación	Variable
Dipocito	Lipólisis	—
Piel	Contracción del músculo pilomotor Aumento de sudoración generalizada	Aumento de sudoración generalizada

Cuadro 1. Transmisión simpática y parasimpática



En el simpático, las fibras preganglionares liberan el neurotransmisor acetilcolina y las postganglionares fundamentalmente noradrenalina (adrenalina en la glándula suprarrenal).

Así, a este sistema se le conoce también como sistema nervioso adrenérgico. En el parasimpático, tanto las fibras preganglionares como las postganglionares liberan acetilcolina, hablándose de sistema nervioso colinérgico. La activación simpática o parasimpática implica la biosíntesis, almacenamiento y liberación del neurotransmisor correspondiente, la interacción de éste con su receptor, inducción de una respuesta e inactivación del neurotransmisor (bien por reincorporación a la terminal sináptica o por inactivación enzimática).

La modificación farmacológica de la actividad del SNA se basa en el empleo de sustancias capaces de imitar las acciones del neurotransmisor, interferir con sus procesos de síntesis, almacenamiento o liberación, o bien, bloquear los receptores específicos en el lugar de acción. Así, se diferencian los siguientes grupos farmacológicos:

- Fármacos que estimulan o reproducen los efectos de la estimulación simpática: simpaticomiméticos o adrenérgicos.
- Fármacos que inhiben o bloquean la activación simpática: simpaticolíticos o bloqueantes adrenérgicos.
- Fármacos que estimulan o imitan los efectos de la estimulación parasimpática: parasimpaticomiméticos colinérgicos.
- Fármacos que inhiben o bloquean la actividad parasimpática: parasimpaticolíticos o anticolinérgicos.

FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS O ADRENÉRGICOS

Los fármacos simpaticomiméticos, como su propio nombre indica, son sustancias que tras su administración reproducen o imitan los efectos derivados de la estimulación del sistema nervioso simpático. Pueden actuar bien directamente, estimulando los receptores adrenérgicos, de forma indirecta, aumentando la liberación de noradrenalina en la terminación nerviosa, o por un mecanismo mixto.

El efecto observado tras su administración dependerá del tipo de receptor adrenérgico sobre el que actúe el fármaco. Se han descrito dos tipos de receptores adrenérgicos: alpha (α), que se subdividen a su vez en a_1 y α_2, y los receptores beta (ß), que se diferencian en $ß_1$ y $ß_2$. Los principales efectos derivados de la estimulación de estos receptores se recogen en la Tabla 2.

Algunos fármacos muestran afinidad preferente sobre uno de los tipos de receptores (agonistas selectivos), mientras que otros actúan indistintamente sobre ambos tipos de receptores (agonistas no selectivos). No obstante, este grado de especificidad o selectividad sobre un tipo de receptor u otro puede desaparecer cuando las dosis utilizadas son altas. El prototipo de fármacos simpaticomiméticos son las catecolaminas: adrenalina o epinefrina, noradrenalina o norepinefrina y dopamina (sustancias que se encuentran normalmente en el organismo), y el isoproterenol o isoprenalina (análogo sintético).

Tabla 2. Efectos de la estimulación de los receptores adrenérgicos

α_1	α_2	$ß_1$	$ß_2$
Bradicardia refleja	Inhibición liberación noradrenalina	Taquicardia	Vasodilatación
Vasoconstricción esplácnica	Inhibición lipólisis	Aumento fuerza contracción corazón	Broncodilatación
Vasoconstricción cutánea	Inhibición insulina	Aumento velocidad conducción cardiaca	Relajación uterina
Relajación intestinal	Relajación gastrointestinal	Relajación intestinal	Relajación detrusor
Contracción trígono		Lipólisis	Aumento insulina
Contracción esfínter vesical		Aumento liberación noradrenalina	
Contracción uterina			
Midriasis			
Piloerección			

Todas ellas son inactivas por vía oral y de vida media muy corta, empleándose por vía parenteral en soluciones muy diluidas.

Se biotransforman por la acción de las enzimas catecol-O-metiltransferasa (COMT) y monoaminooxidasa (MAO), siendo sus metabolitos eliminados por el riñón.

Actúan por un mecanismo directo, es decir, estimulando los receptores adrenérgicos con mayor o menor grado de selectividad.

Simpaticomiméticos de acción directa. Catecolaminas

Son fármacos que, por sus acciones farmacológicas (Ver Tabla 3), encuentran su principal aplicación en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares.

La adrenalina (agonista α y ß) es el fármaco de elección en el tratamiento de la parada cardiaca por asistolia, empleándose diluida, por vía intravenosa, a

Tabla 3. Catecolaminas: efectos y posología

	ADRENALINA	NORADRENALINA	ISOPROTERENOL	DOPAMINA*
Frecuencia cardiaca	↑	= ↑	↑↑↑	= (↑)
Vasodilatación	++	—	+++	++
Vasoconstricción	+++	+++	—	+(+++)
Resistencia periférica	↓	↑↑	↓↓	= ↓ (↑)
Flujo mesentérico y renal	↓	↓	=	↑↑↑ (↓)
Gasto cardiaco	↑	↓	↑↑↑	↑↑ (=)
Presión arterial	↑	↑↑	= ↓	= ↓ (↑)
Consumo de oxígeno	↑	↑	↑↑↑	= (↑)
Riesgo de arritmias	↑↑	—	↑↑↑	↑↑↑
Dilatación bronquial	↑	—	↑↑↑	—
Glucemia	↑↑	↑↑	↑	—
Contracción de útero grávido	↑	—	↓	—
Posología	0,5-1 mg parenteral	Infusión IV 0,5-1 mg diluido en 250 ml de suero glucosado	20-100 mg oral 0,2-1 mg parenteral	5-12 µg/kg IV

(+) Intensidad del efecto. **(—)** Sin efecto. **(↑)** Aumento. **(↓)** Disminución. **(=)** No modificación

(*) Entre paréntesis los efectos observados a dosis altas (mayores de 10 µg/ml)

dosis de 0,5-1 mg cada cinco minutos, según necesidades.

Puede ser inyectada directamente en el corazón como intento de resucitación, sin embargo, por los múltiples riesgos que conlleva, es preferible en estos casos el masaje cardiaco externo y la desfibrilación eléctrica.

También es fármaco de elección en el tratamiento del shock anafiláctico o en las reacciones alérgicas agudas (edema angioneurótico y urticaria), empleándose por vía subcutánea o intramuscular, a dosis de 0,2-0,5 mg que se puede repetir a los 15 minutos si se necesita, hasta un máximo de 1,5 mg.

Por su efecto $ß_2$, se utilizó para el tratamiento de las crisis asmáticas, si bien hoy se prefieren otros agonistas ß más selectivos (salbutamol, terbutalina, etc.).

Al activar los receptores α produce vasoconstricción, empleándose asociada a los anestésicos locales para retrasar la absorción de estos y restringir su efecto a áreas más limitadas.

Los efectos adversos por sobredosificación incluyen: hipertensión, con posible hemorragia cerebral, edema pulmonar, arritmias, infarto agudo de miocardio, precipitación de anginas de pecho y vasoconstricción genezrlizada. A las dosis habituales, los pacientes suelen referir palpitaciones, sensación de angustia, intranquilidad o miedo, cefaleas, temblor y extremidades frías. La administración subcutánea o intramuscular (especialmente de dosis elevadas o repetidas) puede ocasionar necrosis local.

La noradrenalina, agonista adrenérgico predominantemente α (α_1, α_2) y ligera acción $ß_1$, se emplea fundamentalmente en el tratamiento de la hipotensión severa (tras extirpación de feocromocitoma o en el shock refractario). Se puede utilizar, asociada a anestésicos locales, para controlar hemorragias capilares. La administración de noradrenalina puede ocasionar ansiedad, cefalea, dificultad respiratoria, palpitaciones, bradicardia refleja, hipertensión severa, fotofobia, dolor retroesternal y faríngeo, sudoración y vómitos.

El isoproterenol o isoprenalina es una catecolamina de origen sintético con acción cardiotónica y broncodilatadora ($ß_1$ y $ß_2$). Se emplea en el tratamiento de la bradicardia refractaria a la atropina (hasta implantar un marcapasos), en el tratamiento del shock con vasoconstricción y, por sus efectos broncodilatadores, se puede usar en el tratamiento del asma y el broncoespasmo que aparece durante la anestesia.

Como sucede con otras catecolaminas, se debe evitar el uso de isoproterenol en pacientes con cardiopatía isquémica, ya que puede precipitar una crisis de angor. La vasodilatación que produce puede ocasionar hipotensión y enrojecimiento facial. Se administra en infusión intravenosa, diluido en suero glucosado al 5%, modificando la dosis según la respuesta del paciente, con estrecha monitorización cardiaca.

La dopamina es un agonista adrenérgico de baja actividad sobre los receptores α y ß, y con acciones sobre receptores específicos (receptores dopaminérgicos DA_1 y DA_2). Se emplea, junto con la dobutamina (agonista $ß_1$ selectivo), en el tratamiento del shock de cualquier naturaleza y de la insuficiencia cardiaca congestiva. Por su efecto vasodilatador renal (a dosis bajas), se utiliza en el fracaso renal agudo.

Los efectos adversos de la dopamina son similares a los reseñados para otras catecolaminas (dolor precordial, arritmias cardiacas, etc.). Se emplea en infusión intravenosa continua diluida en suero fisiológico o glucosado al 5%. En medio alcalino, aparece un color rosáceo o amarillo-marrón. Las soluciones coloreadas deben desecharse. La extravasación de dopamina puede también ocasionar necrosis local y gangrena.

Simpaticomiméticos de acción indirecta

Dentro de este grupo se encuentran las anfetaminas. A diferencia de las catecolaminas, las anfetaminas son activas por vía oral, atraviesan la barrera hematoencefálica y su efecto es más prolongado. Prácticamente no sufren biotransformación, eliminándose en forma activa por la orina.

Las anfetaminas no actúan directamente sobre los receptores adrenérgicos, sino que favorecen la liberación de noradrenalina de la terminación nerviosa o impiden la recaptación del neurotransmisor. Esta acción sería la responsable del efecto anorexígeno, de alerta y estimulante motor de estos fármacos sobre el sistema nervioso central (SNC). También aumentan la concentración a nivel del receptor de otros neurotransmisores como la dopamina (en relación con la hiperactividad locomotora y la conducta estereotipada) y la serotonina (en relación con la aparición de trastornos de la percepción y conducta psicótica). Junto con estos efectos, las anfetaminas, a dosis elevadas, producen una inhibición de MAO, con acumulación de 6-hidroxidopamina, sustancia con demostrado efecto neurotóxico.

El uso prolongado produce dependencia psicológica y tolerancia. El cuadro clínico producido por la intoxicación anfetamínica presenta gran variedad de síntomas derivados de la hiperactividad simpática de origen central y periférico, con afectación, fundamentalmente, cardiovascular (palpitaciones, aumento de la presión arterial, fibrilación auricular o ventricular, infarto, etc.) y neurológica (alerta, excitación, euforia, irritabilidad, temblor, ansiedad, depresión, psicosis, etc.).

Actualmente, se ha abandonado su uso como anorexígenos, la posible indicación terapéutica de las anfetaminas es el tratamiento de algunos casos de narcolepsia. El metilfenidato se emplea en algunos estados depresivos

y, paradójicamente, en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad.

El interés de este grupo de fármacos radica en su utilización como drogas de abuso (drogas de diseño), lo que produce un cuadro de hiperestimulación simpática de origen periférica y central, con afectación fundamentalmente cardiovascular (palpitaciones, aumento de la presión arterial) y neurológica (insomnio, estado de alerta, excitación, euforia, cefalea, bruxismo, hiperreflexia, irritabilidad, aumento de la actividad motora, temblor fino, midriasis, ansiedad, crisis de pánico). Los cuadros de intoxicación crónica incluyen la llamada psicosis por anfetaminas que recuerda las manifestaciones agudas de una esquizofrenia paranoide.

Simpaticomiméticos de acción mixta

Este grupo de fármacos está representado por la efedrina, cuyos efectos son muy similares a los de la anfetamina. Se utiliza fundamentalmente como descongestionante nasal, en forma de gotas o aerosoles para la nariz, y también está presente en algunos preparados anticatarrales para uso oral por su efecto broncodilatador.

Se debe evitar su administración a pacientes hipertensos o con enfermedades cardiovasculares. A pesar de su empleo tópico, la sobredosificación puede ocasionar síntomas de toxicidad general como hipertensión, arritmias cardiacas, además de congestión nasal de rebote.

FÁRMACOS SIMPATICOLÍTICOS

Los fármacos simpaticolíticos inhiben la activación del sistema nervioso simpático actuando bien sobre los procesos de síntesis, almacenamiento o liberación del neurotransmisor (antiadrenérgicos de acción central o bloqueantes neuronales adrenérgicos) o bloqueando directamente los receptores adrenérgicos (bloqueantes adrenérgicos α y ß). Por tanto, en función de su mecanismo de acción, los fármacos simpaticolíticos se clasifican en:

- Antiadrenérgicos de acción central.
- Bloqueantes α-adrenérgicos.
- Bloqueantes ß-adrenérgicos.

Antiadrenérgicos de acción central

El empleo terapéutico de estos fármacos es muy escaso por la gran frecuencia de efectos indeseables, especialmente sobre el SNC e inducción de fenómenos de tolerancia en tratamientos prolongados (Ver Tabla 4).

Por sus efectos cardiovasculares se emplean como fármacos de reserva, para el tercer o cuarto escalón, en el tratamiento de la hipertensión arterial, habitualmente asociados a otros fármacos como los diuréticos.

La clonidina se emplea en el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos y en el diagnóstico del feocromocitoma.

Entres sus efectos adversos se encuentra la sequedad de boca, que se puede producir en el 40% de los pacientes. También puede provocar síndrome de retirada (advertir al paciente). Se puede administrar por vía oral y parenteral aunque la forma parenteral no está comercializada en España.

La α-metil-dopa o metildopa es el tratamiento de elección para las complicaciones hipertensivas del embarazo (hipertensión arterial gestacional y preeclampsia). El efecto adverso más frecuente tras su administración es la aparición de hipotensión ortostática, también puede producir sequedad de boca y ocasionalmente puede provocar hepatitis o hemólisis.

Igual que la clonidina, la metildopa se puede administrar por vía oral y parenteral aunque la forma parenteral no está comercializada en España.

Tanto la administración como la suspensión de estos fármacos ha de ser prudente. La supresión brusca puede ocasionar crisis hipertensivas de rebote, caracterizadas por hipertensión arterial, sudoración, palpitaciones, insomnio y ansiedad.

Bloqueantes α-adrenérgicos

Actúan por bloqueo selectivo y competitivo de los receptores α_1 postsinápticos, produciendo vasodilatación arteriolar y venosa. Según su origen, se diferencian dos tipos de sustancias: α-adrenolíticos naturales (alcaloides del cornezuelo del centeno) y α-adrenolíticos sintéticos.

Tabla 4. Antiadrenérgicos de acción central

FÁRMACOS	INICIO DE LA ACCIÓN	DURACIÓN DEL EFECTO	POSOLOGÍA
Clonidina	30-60 min	12-24 h	Oral-parenteral (IV)
Metildopa	120 min	12-24 h	Oral

α-adrenolíticos naturales: alcaloides del cornezuelo del centeno

Los alcaloides derivados del cornezuelo del centeno se obtienen de un hongo (*Claviceps purpurea*) que parasita el centeno y tiene forma de cuerno pequeño (Ver Imagen 1).

Estos alcaloide poseen potentes acciones sobre el sistema nervioso y en el ámbito circulatorio. Los más utilizado son la ergotamina y su derivado la dihidroergotamina, así como el derivado de la ergometrina: metilergometrina o metilergonovina.

Sus acciones farmacológicas son fundamentalmente dos: estimulan la musculatura lisa y poseen acción simpaticolítica o bloqueante adrenérgica α.

La ergotamina posee una potente acción vasoconstrictora sobre las arterias extracraneales, empleándose en el tratamiento de la migraña o jaqueca. Se utiliza en ataques de migraña severos y poco frecuentes, que no ceden con analgésicos menores.

Sus efectos adversos cardiovasculares son frecuentes por lo que no se debe usar en pacientes con riesgo cardiovascular. También puede causar síndrome de dependencia psíquica. Se puede administrar por vía oral y rectal.

La dihidroergotamina, tiene acción bloqueante α sobre los vasos intracraneales, empleándose también, por este motivo, en las afecciones cerebrales que evolucionan hacia la insuficiencia cerebrovascular.

Tiene menos efectos secundarios que la ergotamina, no obstante, tampoco se debe administrar a pacientes con riesgo cardiovacular. Se administra por vía oral, aunque su absorción es escasa e irregular.

La metilergometrina o metilergonovina presenta una acción estimulante de la musculatura lisa uterina (el cornezuelo del centeno se empleaba antiguamente como abortivo).

Se utiliza en el postparto para prevenir o tratar la hemorragia atónica uterina, así como en el tratamiento de otras hemorragias uterinas (postlegrado y postaborto).

La intoxicación aguda por estos fármacos produce convulsiones y muerte por parálisis respiratoria. La intoxicación crónica (ergotismo) puede presentarse con sintomatología angoroide y vasculopatías periféricas o bien como crisis convulsivas. En ambos tipos de intoxicación son muy frecuentes, además, los trastornos intestinales de tipo irritativo.

α-adrenolíticos sintéticos

Los bloqueantes α-adrenérgicos sintéticos (Ver Tabla 5) actúan por bloqueo selectivo y competitivo de los receptores α_1-postsinápticos, lo que produce vasodilatación arteriolar y venosa, utilizándose en el tratamiento de la hipertensión arterial. No provocan taquicardia refleja ni se observa tolerancia al efecto hipotensor. Todos producen un efecto hipotensor de primera dosis, siendo importante por ello el extremar las precauciones al inicio del tratamiento, especialmente en ancianos (si es posible, administrar la primera dosis por la noche, en el domicilio, en reposo y en compañía). También se han empleado en el fenómeno de Raynaud y, para reducir los síntomas irritativos y de obstrucción de flujo urinario, en la hipertrofia benigna de próstata.

La fentolamina se emplea en la prevención o control de las crisis hipertensivas por feocromocitoma, en la prevención de la necrosis dérmica secundaria a la extravasación de noradrenalina o dopamina y en el tratamiento de otras crisis hipertensivas.

Imagen 1. Hongo *Claviceps purpurea* (cornezuelo del centeno). En él existen alcaloides naturales α-adrenolíticos

Tabla 5. Bloqueantes α_1-adrenérgicos

FÁRMACOS	INICIO DEL EFECTO	DURACIÓN	VÍA
Doxazosina	120 min	24 h	Oral
Raposina	120 min	6-12 h	Oral
Tetrazosina	15 min	12-24 h	Oral
Fenoxibenzamina	120 min	> 24 h	Oral
Fentolamina	Segundos	5-10 min	Parenteral
Tolazonlina	30 min	4-10 h	Parenteral

Bloqueantes ß-adrenérgicos

El prototipo de este grupo es el propanolol. Posteriormente, se han ido introduciendo otros fármacos hasta llegar actualmente a los llamados bloqueantes ß-adrenérgicos de tercera generación como el celiprolol con actividad ß-bloqueante y agonista $ß_2$ (Ver Tabla 6).

Estos fármacos antagonizan las acciones ß de las catecolaminas y presentan similares características, indicaciones clínicas y perfil de efectos adversos. No obstante, sus diferentes propiedades farmacológicas matizan su mayor o menor utilidad en las diferentes situaciones.

Las principales aplicaciones farmacológicas de los ß-bloqueantes se derivan del bloqueo de estos receptores en el ámbito cardiaco (receptores $ß_1$), disminuyendo la fuerza de contracción del corazón (inotropismo negativo), el volumen sistólico, la frecuencia cardiaca (cronotropismo negativo), la velocidad de conducción (dromotropismo negativo), el gasto cardiaco y el consumo de oxígeno del corazón (efecto antianginoso). Además, tienen un efecto hipotensor debido probablemente a varias causas: disminución del gasto cardiaco, acción simpaticolítica y disminución de la secreción de renina (el carvedilol y el labetalol tienen además una acción αbloqueante).

Tabla 6. Bloqueantes $ß_1$-adrenérgicos

FÁRMACO	AFINIDAD POR RECEPTORES[1]	APP[2]
Acebutolol	$ß_1$	+
Atenolol	$ß_1$	___
Bisoprolol	$ß_1$	___
Carteolol	$ß_1$ $ß_2$	++
Carvedilol	$ß_1$ $ß_2$ α_1	___
Celiprolol	$ß_1$	++
Esmolol	$ß_1$	___
Labetalol	$ß_1$ $ß_2$ α_1	___
Metoprolol	$ß_1$	___
Nadolol	$ß_1$ $ß_2$	___
Nebivolol	$ß_1$	___
Oxprenolol	$ß_1$	++
Propanolol	$ß_1$ $ß_2$	___
Sotalol	$ß_1$ $ß_2$	___

1. Los cardioselectivos son afines a $ß_1$
2. APP: actividad agonista parcial

Algunos ß-bloqueantes son relativamente cardioselectivos, bloqueando preferentemente los receptores $ß_1$ cardiacos y, en menor grado, los receptores $ß_2$ en el ámbito bronquial (broncoespasmo) y pancreático (secreción de insulina). Estos fármacos son preferibles en los pacientes cardiópatas, con asma o diabetes.

Otra de las características que condiciona la elección de un ß-bloqueante es su actividad agonista parcial (ß agonista, actividad simpaticomimética intrínseca [ASI]). Los fármacos con ASI son preferibles cuando el paciente presenta bradicardia, en pacientes asmáticos o con enfermedades pulmonares crónicas o con vasculopatías periféricas.

Las principales aplicaciones de los ß-bloqueantes son de tipo cardiaco: insuficiencia cardiaca congestiva, angina de pecho, infarto agudo de miocardio y periodo postinfarto (reducen la mortalidad y previenen el reinfarto), hipertensión arterial y arritmias. Otros empleos terapéuticos son: tratamiento sintomático de las crisis hipertiroideas, temblor esencial, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, disección aórtica, reducción de los síntomas vegetativos de la ansiedad, migraña y preparación a la cirugía del feocromocitoma.

El empleo de estos fármacos se debe asociar a una cuidadosa monitorización del electrocardiograma (ECG), la tensión arterial, la función cardiorrespiratoria y la glucemia. Con todos existe el riesgo de precipitación de insuficiencia cardiaca, angor, broncoespasmo, insuficiencia circulatoria periférica e hipoglucemia (cuya sintomatología vegetativa estaría enmascarada). Son frecuentes la aparición de bradicardia, hipotensión ortostática, frialdad de extremidades, síntomas nerviosos centrales (mareo, depresión, pesadillas), dislipemia y alteraciones sexuales (disminución de la libido e impotencia). La supresión de estos fármacos ha de ser gradual, ya que la retirada brusca de tratamientos prolongados puede ocasionar los efectos adversos cardiovasculares anteriormente reseñados.

RESUMEN

- Los medicamentos adrenérgicos o simpaticomiméticos son los que producen una acción parecida a la estimulación del simpático, actuando directamente sobre los receptores adrenérgicos (α o ß) o impidiendo la degradación del neurotransmisor de noradrenalina a nivel sináptico. Excepto la adrenalina, que es el medicamento prototipo, todos los demás actúan de manera incompleta sobre los receptores alfa y/o beta, existiendo para algunos un cierto grado de selectividad. En general, los simpaticomiméticos o adrenérgicos se incluyen dentro del grupo de los fármacos vasoactivos, por la capacidad de modificar el tono vascular, y algunos de ellos en el de fármacos inotrópicos, por producir aumento de la contractilidad miocárdica. Son fármacos que se utilizan para el tratamiento del shock y la insuficiencia cardiaca refractaria. También son muy útiles en el tratamiento del broncoespasmo, contracciones uterinas prematuras y, tópicamente, como descongestionantes de la mucosa nasal. La sobredosis de estos fármacos puede producir graves cuadros hipertensivos, con hemorragia cerebral, insuficiencia cardiaca aguda con edema pulmonar, crisis de angina de pecho e infarto de miocardio.

- Los simpaticolíticos o bloqueantes adrenérgicos impiden que se produzcan las acciones propias del sistema nervioso simpático al interferir con los procesos de síntesis y liberación del neurotransmisor o al bloquear directamente los receptores adrenérgicos.

- En la práctica clínica se dispone de numerosos fármacos de este grupo que difieren por sus propiedades farmacocinéticas y su mayor o menor grado de afinidad por cada uno de los receptores simpáticos. Se emplean, fundamentalmente, en el tratamiento de la hipertensión arterial y diversas afecciones cardiacas, hipertiroidismo, feocromocitoma, migrañas, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- Clark WG, Brater DC, Johnson AR. Farmacología médica Goth. 13ª ed. Barcelona: Mosby; 1996.
- Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología humana. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Velasco Martín A. Introducción a la farmacología del sistema nervioso vegetativo. En: Beneit Montesinos JV, Velasco Martín A. Pregrado farmacología. Vol. I. Madrid: Grupo Luzán 5; 1989.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid. Medilogic; 2007.

6 Fármacos parasimpaticomiméticos y fármacos parasimpaticolíticos

Francisca de la Torre Brasas
Lourdes Sánchez Calderilla

Objetivos

- Identificar los fármacos parasimpaticomiméticos y clasificarlos según su mecanismo de acción.
- Describir los receptores colinérgicos y las acciones mediadas por su estimulación o su inhibición.
- Enumerar las acciones farmacológicas, efectos secundarios y aplicaciones terapéuticas de los parasimpaticomiméticos.
- Identificar los principales parasimpaticolíticos.
- Describir las acciones farmacológicas, empleo terapéutico y toxicidad de los fármacos parasimpaticolíticos.

FÁRMACOS PARASIMPATICOMIMÉTICOS

Los fármacos parasimpaticomiméticos o colinérgicos son sustancias que, tras su administración, reproducen los efectos de la estimulación del sistema nervioso parasimpático. El neurotransmisor fundamental de las fibras parasimpáticas es la acetilcolina, liberándose tanto a nivel preganglionar como postganglionar. La acetilcolina también se libera en las terminaciones nerviosas de ciertas fibras de nervios eferentes que llegan a los músculos esqueléticos, glándulas sudoríparas y glándulas suprarrenales.

La acetilcolina actúa sobre dos tipos de receptores: muscarínicos (llamados así porque se estimulan selectivamente por la muscarina, tóxico de la seta *Amanita muscaria),* localizados en los órganos efectores, y nicotínicos (se estimulan por la nicotina), localizados a escala ganglionar (simpático y parasimpático) y en la placa motora. En la Tabla 1 se señalan los principales efectos derivados de la estimulación de estos receptores.

Tabla 1. Efectos derivados de la estimulación de los receptores colinérgicos

MUSCARÍNICOS	NICOTÍNICOS
Vasodilatación	Fasciculaciones musculares
Bradicardia	Liberación de ADH
Aumento del flujo sanguíneo	Sudoración
Broncoconstricción	Vasodilatación coronaria
Miosis	Midriasis
Aumento del tono, del peristaltismo y de las secreciones gastrointestinales	

Clasificación

Se diferencian, según su mecanismo de acción, dos tipos de fármacos colinérgicos (Ver Tabla 2): de acción directa (actúan directamente sobre los receptores colinérgicos) y de acción indirecta o anticolinesterásicos, que impiden la degradación de la acetilcolina por la enzima colinesterasa, bien de forma reversible o irreversible (insecticidas organofosforados). Algunos de estos fármacos presentan cierto grado de selectividad, actuando preferentemente sobre los receptores muscarínicos (pilocarpina), mientras que otros actúan sobre ambos tipos de receptores (acetilcolina, carbacol, piridostigmina e insecticidas organofosforados).

Acciones farmacológicas y aplicaciones terapéuticas

Las acciones terapéuticas de estos fármacos derivan de los efectos de la estimulación de los receptores colinérgicos: bradicardia, hipotensión arterial, vasodilatación coronaria y periférica, aumento de la motilidad gastrointestinal, aumento de secreciones, etc. La acetilcolina, si bien es esencial para el funcionamiento de la mayoría de los órganos, no tiene aplicaciones terapéuticas al ser inactiva por vía oral, rápidamente inactivada en los tejidos y de acción muy breve cuando se administra por vía parenteral. Sin embargo, se han introducido otras sustancias de tipo sintético con efectos similares pero de mayor duración, activos por vía oral (carbacol y betanecol), utilizados, por ejemplo, en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, o tópicamente como la pilocarpina, empleada en el tratamiento del glaucoma (también se usa, por vía oral, en el tratamiento de la xerostomía y la hipofunción de las glándulas salivares).

Los anticolinesterásicos de tipo reversible se utilizan tanto en el diagnóstico (edrofonio, neostigmina) como en el tratamiento (piridostigmina, neostigmina) de la miastenia gravis, enfermedad de tipo autoinmune contra

Tabla 2. Fármacos colinérgicos

DIRECTOS	INDIRECTOS (ANTICOLINESTERÁSICOS)	
Acetilcolina	REVERSIBLES	IRREVERSIBLES (ORGANOFOSFORADO)
Metacolina	Donepezilo	Ecotiofato
Carbacol	Edrofonio	Isofluorato
Betanecol	Fisostigmina	Parathión
Pilocarpina	Galantamina	Malatión
	Prostigmina	Sarín
	Piridostigmina	Tabún
	Rivastigmina	
	Carbamatos	

los receptores nicotínicos de la placa motora y que cursa con una pérdida progresiva de la fuerza muscular.

El edrofonio, dada su corta acción, es útil para determinar la infra o sobredosificación de fármacos colinérgicos, en definitiva, para diferenciar una crisis miasténica (por falta de acetilcolina) de una colinérgica (por sobredosificación de fármacos colinérgicos).

La fisostigmina, dada su peculiaridad de atravesar la barrera hematoencefálica, se emplea como coadyuvante en el tratamiento de la toxicidad severa sobre el SNC tras la intoxicación por simpaticolíticos o por anticolinérgicos.

Una de las recientes aplicaciones de los anticolinesterásicos de tipo reversible es el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que estos fármacos pueden retardar a corto plazo la progresión del deterioro cognitivo y funcional, aunque no se conocen bien sus efectos a largo plazo, ni si modifican la historia natural de la enfermedad. Con esta finalidad se están empleando el donepezilo y la rivastigmina, que además de inhibir la colinesterasa, inhiben la butirilcolinesterasa, enzima que podría estar también implicada en la patogenia de esta enfermedad.

Los anticolinesterásicos irreversibles empleados como insecticidas y gases de guerra se absorben a través de la piel intacta, por vía respiratoria y por vía oral. No tienen aplicaciones terapéuticas, siendo su interés meramente toxicológico.

Toxicidad

Los efectos tóxicos de estos fármacos se incluyen en el llamado síndrome colinérgico o muscarínico (observado en la intoxicación por *Amanita muscaria*). Aparecen náuseas, vómitos, diarrea, cólicos abdominales, pupilas puntiformes, disnea, bradicardia, hipotensión arterial, micción urgente, salivación y vasodilatación cutánea con enrojecimiento. El antídoto a utilizar en estos casos es la administración de fármacos anticolinérgicos como la atropina (0,5 mg por vía intravenosa repetible hasta un máximo de 2-3 mg).

La ingestión accidental o rociamiento sobre la piel de insecticidas organofosforados produce un cuadro colinérgico similar al descrito anteriormente, al que se añaden síntomas nerviosos caracterizados por excitación y convulsiones (Ver Tabla 3).

El fósforo del agente anticolinérgico forma un enlace covalente con la enzima colinesterasa, de manera que la inactivación permanece durante mucho tiempo. El tratamiento en estos casos consiste en el lavado del paciente exclusivamente con agua (el jabón puede facilitar la absorción del tóxico desde la piel) y la administración de atropina por vía intravenosa a dosis altas. Actualmente, se emplean sustancias regeneradoras de la enzima colinesterasa como las oximas (pralidoxima en infusión intravenosa). Estas sustancias son capaces de producir la hidrólisis del enlace insecticida-enzima durante los primeros momentos pero, pasadas unas horas, la unión se hace irreversible y es preciso esperar a que se sinteticen nuevas moléculas de acetilcolinesterasa.

FÁRMACOS PARASIMPATICOLÍTICOS

Los parasimpaticolíticos o anticolinégicos son fármacos que bloquean los efectos derivados de la estimulación del sistema nervioso parasimpático, actuando como antagonistas competitivos de la acetilcolina frente a los receptores muscarínicos presentes en los órganos inervados por fibras postganglionares.

Los principales representantes de este grupo son la atropina y la escopolamina, sustancias de origen natural presentes en algunas plantas de la familia de las solanáceas como la *Atropa belladona.* Poseen importantes

Tabla 3. Intoxicación por compuestos organofosforados

MANIFESTACIONES MUSCARÍNICAS	MANIFESTACIONES NICOTÍNICAS	MANIFESTACIONES CENTRALES
Broncoconstricción	Fasciculación muscular	Excitación
Aumento de secreción bronquial	Taquicardia	Insomnio
Salivación	Hipertensión	Temblores
Sudoración		Confusión
Bradicardia		Ataxia
Miosis		Convulsiones
Incontinencia urinaria		Depresión respiratoria
		Colapso circulatorio
		Hipotensión

acciones farmacológicas, pero sus efectos adversos dificultan muchas veces su empleo. Por esta razón se han buscado sustancias de tipo sintético que, manteniendo las acciones de la atropina y escopolamina, presentan menor incidencia de efectos adversos. Se obtuvieron así los llamados anticolinérgicos de síntesis como la homatropina y el butilbromuro de escopolamina, entre otros (Ver Tabla 4).

La estructura química de estas sustancias determina su farmacocinética. Así, el grupo de aminas terciarias se absorbe bien por vía oral y por las mucosas, se difunde ampliamente y atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria. Los amonios cuaternarios presentan una absorción oral incompleta, atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica (a dosis terapéuticas carecen de efectos sobre el SNC) y poseen un efecto bloqueante ganglionar, presentando un mayor efecto espasmolítico y antisecretorio en el tubo digestivo.

Tabla 4. Clasificación

NATURALES	SINTÉTICOS Y SEMISINTÉTICOS	
Aminas terciarias	**Aminas terciarias**	**Amonios cuaternarios**
Atropina Escopolamina	Homatropina Benztropina Biperideno Ciclopentolato Orfenadrina Prociclidina Tropicamida Triexifenidilo	Propantelina Ipratropio

Acciones farmacológicas y empleo terapéutico

Estos fármacos presentan dos acciones fundamentales: la anticolinérgica o antimuscarínica (bloqueadora de la acetilcolina) y la acción sobre el SNC, comportándose como estimulantes (atropina) o depresores (escopolamina).

Acción anticolinérgica
Dentro de ésta se incluye la acción antisecretora, disminuyendo la secreción salivar, bronquial, pancreática y sudoral. Por este motivo, se emplean en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal. También reducen la secreción de las glándulas de la mucosa nasal, faringo-laríngea, traqueal y bronquial, lo cual es útil en el tratamiento de los catarros comunes o durante la anestesia (se suele emplear la atropina en la medicación preanestésica para facilitar la intubación del paciente).

Otra de las acciones derivadas del bloqueo colinérgico es la espasmolítica o antiespasmódica, relajando el músculo liso en el ámbito gastrointestinal, vesical, bronquial y en menor grado biliar. Así, se emplean asociados a otros espasmolíticos y analgésicos en el tratamiento de cólicos gastrointestinales y diarreas rebeldes. Por su acción en el ámbito de la vejiga urinaria y el músculo liso del uréter se pueden utilizar en el tratamiento de los cólicos renales, si bien hay que tener presente que dificultan la micción (está contraindicada su administración en los pacientes prostáticos). A nivel bronquial, producen broncodilatación, efecto útil en los casos de asma bronquial (bromuro de ipratropio).

A nivel cardiovascular, la atropina produce taquicardia (la escopolamina es menos taquicardizante), cuya magnitud depende del tono neurovegetativo preexistente. Así, en los niños y en los ancianos esta acción es menos manifiesta. Se emplea en el tratamiento de la bradicardia sinusal y en los bloqueos A-V si poseen componente vagal. A dosis altas, produce una vasodilatación cutánea (por liberación de histamina), piel roja y caliente, especialmente en la cara y parte alta del tórax que, junto con la sequedad de boca y la estimulación del SNC, constituyen los síntomas fundamentales de la intoxicación atropínica.

A nivel del ojo, la atropina produce una potente y duradera midriasis y el enfermo, al tener relajados los músculos ciliares, no puede acomodar su visión (cicloplejia) a diferencia de los simpaticomiméticos que sólo producen midriasis. Al quedar la pupila dilatada permanentemente, la retina no tiene protección alguna y puede aparecer fotofobia y cefaleas. En los pacientes glaucomatosos, el empleo de atropina puede precipitar un ataque agudo de glaucoma; así, para el estudio del fondo de ojo se prefieren otros anticolinérgicos (homatropina, tropicamida o ciclopentolato), de acción menos potente y más fugaz. Los anticolinérgicos se emplean en el tratamiento de la iritis aguda, la iridociclitis y queratitis en administración tópica, en forma de colirio, si bien parte de la dosis puede ser deglutida por el conducto nasolagrimal, absorbida por éste, y producir efectos generales (puede limitarse la absorción comprimiendo el saco conjuntival 2-3 minutos).

Acción sobre el SNC
La atropina a dosis altas puede provocar inquietud, agitación, alucinaciones, delirio y muerte por parálisis respiratoria. La escopolamina se comporta como depresora central y provoca somnolencia y amnesia. Como la atropina, a dosis elevadas, la escopolamina deprime los centros bulbares produciendo la muerte por parálisis respiratoria. A nivel central, la escopolamina tiene una acción anticinetósica que resulta muy útil para prevenir los mareos y los vómitos durante los viajes (empleo en forma de chicles o parches transdérmicos).

Los anticolinérgicos, al reducir la actividad colinérgica de los centros extrapiramidales, también se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (trihexifenidilo, benztropina y biperideno).

Toxicidad

Los efectos tóxicos de los anticolinérgicos se incluyen en un cuadro anticolinérgico periférico y otro a nivel

central, que pueden aparecer de forma independiente. Por su parte, el síndrome anticolinérgico periférico incluye midriasis, visión borrosa, fotofobia, sequedad de boca y garganta (imposibilidad para deglutir o hablar), piel seca y caliente (especialmente en los niños), así como dificultad de micción (especialmente en ancianos). El síndrome anticolinérgico central incluye excitación, inquietud, confusión, alteraciones de la memoria, dificultad de la marcha, desorientación y alucinaciones. El tratamiento de este cuadro exige la retirada inmediata del fármaco y la administración de fármacos colinérgicos que atraviesen la barrera hematoencefálica, como la fisostigmina en inyección intravenosa lenta.

RESUMEN

- **Dentro de los fármacos parasimpaticomiméticos se encuadran los medicamentos que, actuando sobre las células efectoras, producen los mismos efectos que la estimulación de las fibras colinérgicas. Estos efectos pueden ser muy numerosos y de diversos tipos (bradicardia, aumento del peristaltismo gastrointestinal, contracción de la vejiga urinaria, sudoración, vasodilatación periférica, broncoconstricción, etc.). La acetilcolina es destruida tan rápidamente en los tejidos del organismo que sus efectos tienen una duración muy breve y no es de utilidad terapéutica. Sin embargo, se han desarrollado sustancias de tipo sintético con efectos similares pero de mayor duración.**

- **Entre los efectos tóxicos y secundarios que pueden desarrollarse rápidamente, destacan las náuseas, vómitos, diarrea, cólicos abdominales, calambres, pupilas puntiformes, aceleración del pulso y descenso de la presión arterial. La atropina actúa como antídoto de la mayor parte de los medicamentos colinérgicos. En el caso de intoxicación por anticolinesterásicos irreversibles, se emplean sustancias regeneradoras de la enzima colinesterasa como la pralidoxima.**

- **Los fármacos colinérgicos se emplean con mucha frecuencia en el tratamiento de la miastenia gravis, la distensión postoperatoria, glaucoma, retención urinaria funcional y reflujo gastroesofágico, entre otras aplicaciones.**

- **Los medicamentos anticolinérgicos bloquean los efectos de la estimulación del sistema nervioso parasimpático. La atropina y la escopolamina son los fármacos más representativos de este grupo. Producen dilatación marcada y prolongada de la pupila, disminuyen todas las secreciones corporales, aumentan la frecuencia cardiaca y tienen un efecto espasmolítico. La intoxicación por estas sustancias consta de un cuadro anticolinérgico periférico y central. Se emplean en la premedicación anestésica, disminución de la secreción gástrica, cólicos intestinales, renales, etc., enfermedad de Parkinson, asma bronquial, vómitos y mareos e intoxicación por insecticidas organofosforados.**

BIBLIOGRAFÍA

- Clark WG, Brates DC , Johnson A. Farmacología médica Goth: principios y conceptos. 13ª ed. Barcelona: Mosby; 1996.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1988.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Transmisión colinérgica y fármacos agonistas colinérgicos. En: Farmacología humana. Vol. I. Pamplona: EUNSA; 1999. p. 127-137.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Fármacos antagonistas muscarínicos. En: Farmacología humana. Vol. I. Pamplona: EUNSA; 1989. p. 139-143.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid. Medilogic; 2007.

BLOQUE

III

FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

7 Farmacología de la anestesia

8 Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

9 Fármacos antidepresivos

10 Fármacos antipsicóticos

11 Enfermedad de Alzheimer: tratamiento farmacológico

12 Fármacos antiepilépticos

13 Fármacos antiparkinsonianos

7 Farmacología de la anestesia

Piedad Pradillo García

Objetivos

- Conocer los distintos grupos de fármacos utilizados en anestesia.
- Clasificar estos grupos de fármacos en subgrupos con sus características diferenciales.
- Resumir las características farmacológicas (indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos, etc.) de cada uno de los fármacos.
- Informar al paciente sobre los fármacos empleados en el proceso de la anestesia.
- Identificar los fármacos que se pueden usar en caso de intoxicación por anestésicos y relajantes musculares.

INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de la anestesia es anular el dolor durante el proceso quirúrgico y en otros procedimientos como, por ejemplo, diagnósticos que cursen con dolor. Según la localización y el área a intervenir se empleará anestesia general o locoregional.

Probablemente, la historia de la anestesia comenzó con la utilización, con éxito, del óxido nitroso por el dentista norteamericano Horace Wells en 1844; dos años después, su compatriota William Morton introduce el éter como anestésico y en 1847 el escocés James Simpson demuestra las propiedades anestésicas del cloroformo. Sin lugar a dudas, el descubrimiento de los fármacos anestésicos cumplió uno de los objetivos, la insensibilidad al dolor, buscado desde la más remota antigüedad.

Imagen 1. Intervención quirúrgica con anestesia general

Para conseguir un estado de anestesia quirúrgica completa y prolongada de manera fiable y segura, se suele necesitar más de un fármaco. También se requieren precauciones especiales y una vigilancia estrecha del paciente, ya que estos fármacos pueden ser peligrosos si se utilizan de manera inadecuada.

La anestesia general es un estado reversible de depresión del SNC producida por fármacos específicos. Se caracteriza por pérdida de conciencia, ausencia de reactividad ante impulsos dolorosos, relajación muscular, amnesia y supresión de la actividad refleja (Ver Imagen 1).

La anestesia local se caracteriza por la pérdida de sensación en una zona determinada del cuerpo, debida al bloqueo de la transmisión nerviosa en el lugar donde se aplica el fármaco anestésico local. Puede ser epidural, intradural, bloqueo nervioso y anestesia local por infiltración.

En este capítulo se describen los fármacos anestésicos generales, los anestésicos locales y los relajantes musculares, estos últimos por su utilización como coadyuvantes en anestesia para producir relajación muscular total. El primer grupo de fármacos, los anestésicos generales, actúan sobre el SNC, mientras que los anestésicos locales y los relajantes musculares actúan sobre el sistema nervioso periférico (SNP). En la Tabla 1 se muestra la clasificación general de los tres grupos de fármacos.

ANESTÉSICOS GENERALES

Actualmente, la anestesia general es una técnica segura debido, fundamentalmente, al desarrollo de la tecnología y a la utilización de anestésicos generales conjuntamente con otros fármacos con el fin de obtener todos los efectos deseables de una buena anestesia y disminuir el riesgo de efectos adversos.

El mecanismo de acción de los anestésicos generales no está claro; se han propuesto numerosas teorías sin que, por el momento, se haya encontrado un mecanismo común. A esto contribuye el hecho de que los anestésicos generales forman parte de un grupo muy variado de fármacos con distintas características químicas. No obstante, la teoría más aceptada en la actualidad se basa en que los anestésicos generales actúan interaccionando con canales iónicos ligados a receptores.

Los anestésicos generales producen una depresión progresiva del sistema nervioso, desde la corteza cerebral a la médula. A dosis terapéuticas, la depresión de los centros medulares es mínima, pero a dosis tóxicas se paralizan los centros medulares que rigen las funciones vitales y se puede producir la muerte del paciente por paro respiratorio y cardiaco.

En la anestesia general se administran fármacos en cuatro fases: preanestesia, inducción anestésica, mantenimiento de la anestesia y, por último, en postanestesia.

La medicación preanestésica tiene distintos fines y cumple un papel importante en el desarrollo posterior de la anestesia general, se suele administrar unas horas antes de iniciar la inducción a la anestesia, generalmente por vía IM y tiene, fundamentalmente, los siguientes objetivos:

- Sedar y reducir la ansiedad del paciente.
- Facilitar la inducción de la anestesia.
- Potenciar el efecto del anestésico general.
- Contrarrestar los efectos adversos de la anestesia general, como hipersecreción salivar y bronquial, náuseas, vómitos, etc.
- Conseguir un buen estado postanestésico en el paciente.

Para conseguir dichos objetivos se administran distintos fármacos, objeto de estudio en otros capítulos del libro, como: analgésicos narcóticos (petidina, morfina) para producir analgesia y somnolencia, parasimpaticolíticos (atropina, escopolamina) para reducir la producción de secreción salivar y bronquial, y para bloquear los reflejos vagales, y ansiolíticos (benzodiacepinas como el diazepam) con el fin de producir sedación y mejorar el curso de la anestesia subsiguiente en pacientes inquietos.

A continuación, se describen los dos grupos de fármacos utilizados en la inducción y/o el mantenimiento de la anestesia: los anestésicos generales inhalatorios y los anestésicos generales intravenosos.

Anestésicos generales inhalatorios

Como su nombre indica se administran por vía inhalatoria y pueden ser gases o líquidos volátiles.

La intensidad de la anestesia depende de la concentración del fármaco en el aire inspirado y el comienzo de acción está relacionado con dos factores: la ventilación pulmonar y la solubilidad del anestésico en los tejidos orgánicos, siendo dicho comienzo de acción directamente proporcional al primero de estos factores e inversamente proporcional al segundo. Para su administración se emplean máquinas anestésicas como la de la Imagen 2.

La OMS en su lista de medicamentos esenciales sólo incluye como anestésicos inhalatorios el óxido nitroso, el halotano y el éter. Este último tiene el riesgo de poder producir explosiones e incendio siendo ésta la causa principal por la que no se utiliza.

El anestésico inhalatorio ideal debería reunir una serie de características como producir una inducción y una recuperación de la anestesia rápida y agradable, no ser tóxico, tener amplio margen de seguridad, acción analgésica y relajante muscular pero, por desgracia, este fármaco no existe.

Tabla 1. Fármacos anestésicos y coadyuvantes

ANESTÉSICOS GENERALES

Anestésicos inhalatorios:
Halotano
Isofluranol
Desflurano
Sevoflurano

Anestésicos intravenosos:
Fentanilo
Droperidol
Etomidato
Tiopental
Propofol

RELAJANTES MUSCULARES O BLOQUEANTES DE LA PLACA MOTORA

Relajantes musculares despolarizantes:
Succinilcolina

Relajantes musculares no despolarizantes o curarizantes:
Pancuronio
Atracurio
Vecuronio
Cisatracurio
Mivacurio
Rocuronio

ANESTÉSICOS LOCALES

Lidocaína
Mepivacaína
Prilocaína
Bupivaccaína
Tetracaína
Ropivacaína
Procaína

Imagen 2. Máquina de anestesia

Gases
El único representante de este grupo es el óxido nitroso o gas hilarante, anestésico de escasa potencia, cuya acción anestésica general se obtiene con concentraciones altas, a concentraciones menores se consigue analgesia intensa. Se emplea en odontología para reducir la dosis de anestésico local y en anestesia general asociado a otros anestésicos más potentes como el halotano, lo que permite reducir la dosis de este último y reducir el riesgo de efectos secundarios.

Los efectos adversos se producen a concentraciones altas: hipoxia, depresión cardiaca y anemia por inactivación de la vitamina B_{12}, aunque para que ésta aparezca debe haber exposición prolongada al anestésico. En las concentraciones utilizadas en odontología no aparecen efectos indeseables.

Líquidos volátiles

Halotano
Anestésico inhalatorio halogenado muy empleado, con bajo efecto relajante muscular, sin efecto analgésico y con un potente efecto anestésico. En la actualidad, se tiende a emplear menos por el riesgo de hepatotoxicidad. El halotano sirve de anestésico de comparación con el resto de fármacos del grupo.

Está indicado en la inducción y el mantenimiento de la anestesia, produce una inducción rápida y una recuperación lenta con náuseas, vómitos, escalofríos y contracturas musculares. Es metabolizado en un 20% en el hígado, siendo eliminado mayoritariamente (80%) de forma inalterada por vía pulmonar.

El halotano, al igual que todos los anestésicos halogenados, puede producir como efectos adversos hepatotoxicidad, disminución de la presión arterial, bradicardia, depresión respiratoria y, excepcionalmente, hipertermia maligna.

Hay que tener en cuenta que existen factores que pueden aumentar el riesgo de hepatotoxicidad como, por ejemplo, la obesidad, la exposición previa al halotano y cierta predisposición genética.

En cuanto al riesgo de hipertermia maligna éste es bajo pero es una complicación grave que puede producir la muerte del paciente y que va asociada a cierta predisposición genética. Los síntomas son: hipertermia, acidosis, hipoxia, rigidez muscular, taquipnea, hiperpotasemia, arritmia, etc.

Isoflurano
Anestésico inhalatorio halogenado, muy utilizado, de rápido comienzo de acción, rápida recuperación y buen relajante muscular. Es algo menos potente que el halotano. Está indicado en la inducción y el mantenimiento de la anestesia.

El perfil de efectos adversos es similar al del resto de los anestésicos inhalatorios halogenados, aunque menos intensos y frecuentes. Los más característicos son: hipotensión, depresión respiratoria y náuseas, vómitos y escalofríos en la recuperación. De forma excepcional puede producir hipertermia maligna y hepatotoxicidad.

También puede producir disminución de la función intelectual durante unos días después de la anestesia.

Desflurano
Anestésico inhalatorio halogenado que, como el anterior, tiene un rápido inicio de acción y rápida recuperación y es buen relajante muscular. Se utiliza en la inducción y el mantenimiento de la anestesia.

Sus efectos adversos son similares al resto de anestésicos inhalatorios halogenados, pero igual que el isoflurano, menos intensos y frecuentes, no obstante, puede producir hipotensión y bradicardia.

Sevoflurano
Anestésico inhalatorio halogenado de características farmacológicas muy similares al desflurano, aunque la recuperación es aún más rápida que con este último. También se utiliza en la inducción y el mantenimiento de la anestesia.

Apenas sufre metabolismo (sólo el 5% de la dosis absorbida es metabolizada en el hígado) y es menos depresor cardiaco y arritmogénico que el resto de los anestésicos halogenados.

Anestésicos generales intravenosos

Los anestésicos generales intravenosos fueron un gran avance en el campo de la anestesiología, pero, igual que sucede en el caso de los anestésicos inhalatorios, no existe un fármaco ideal.

Al ser depositados directamente en la sangre tienen un comienzo rápido de la acción y proporcionan una inducción agradable; generalmente, sus efectos son más fácilmente controlables que con los fármacos inhalatorios. Debido a esto, son muy usados en la inducción y en el mantenimiento, en este último caso asociados a anestésicos inhalatorios, en intervenciones quirúrgicas de corta duración y con otros fines como, por ejemplo, diagnósticos. En la actualidad se están tratando de desarrollar sistemas de perfusión continua computarizada que se adapten a las necesidades de cada paciente y al tipo y duración de la anestesia.

Los anestésicos intravenosos son un grupo heterogéneo de fármacos con diferente estructura química, pero que comparten ciertas características, siendo especialmente importante la liposolubilidad que les confiere la facilidad de penetración en el SNC y que condiciona su farmacocinética.

Fentanilo
Es un opiáceo mucho más potente que la morfina y con las mismas características farmacológicas que el resto de los narcóticos. Tiene una vida media corta y se utiliza

en anestesia regional y general como inductor, en el mantenimiento y en premedicación.

En inducción y mantenimiento se administra por vía intravenosa y en premedicación por vía intramuscular. También se puede administrar asociado a dehidrobenzoperidol (droperidol) para producir neuroleptoanalgesia, como premedicación para la inducción de la anestesia y como coadyuvante en el mantenimiento de la anestesia general y en anestesia regional.

La neuroleptoanalgesia es una técnica de mantenimiento en la que no se alcanza el plano anestésico. Con ella se consigue mantener al paciente desconectado de la realidad y con tendencia al sueño.

Como efectos secundarios, el fentanilo puede producir rigidez muscular, depresión respiratoria intensa, broncoconstricción, hipotensión, bradicardia, náuseas y vómitos. Como otros opiáceos puede producir dependencia y en caso de intoxicación se pueden revertir sus efectos con naloxona.

El alfentanilo y el remifentanilo son también narcóticos utilizados como anestésicos generales intravenosos; tienen las mismas características farmacológicas que el fentanilo. Ambos fármacos comienzan a actuar rápidamente y tienen una corta duración de acción.

Droperidol o dehidrobenzoperidol
Fármaco con actividad neuroléptica del grupo de las butirofenonas. Tiene efecto antiemético y es un potente sedante. Actúa bloqueando receptores dopaminérgicos y también bloquea parcialmente la respuesta α-adrenérgica postganglionar provocando hipotensión. Se puede administrar por vía intramuscular e intravenosa.

Está indicado en neuroleptoanalgesia asociado al fentanilo, en ansiedad ligada a procedimientos quirúrgicos o diagnósticos, en la inducción anestésica y como coadyuvante en anestesia regional.

Sus efectos adversos son similares a los del resto de las butirofenonas. Puede producir hipotensión, somnolencia postoperatoria y, ocasionalmente, efectos extrapiramidales como rigidez muscular y temblor.

Etomidato
Es un hipnótico sin acción analgésica, se administra por vía intravenosa como inductor anestésico y en el mantenimiento de la anestesia en intervenciones cortas, ya que tiene una duración de acción breve. Su comienzo de acción es rápido (1-5 min).

Con respecto a sus efectos secundarios, no produce hipotensión ni depresión respiratoria, de forma significativa, a dosis habituales, por lo que se administra a pacientes con alto riesgo cardiovascular. No obstante, puede producir náuseas, vómitos, contracciones musculares y dolor en el punto de inyección. Si se prolonga su administración puede ocasionar un descenso significativo en los niveles plasmáticos de cortisol, por inhibición de su producción, lo que a su vez puede derivar en una insuficiencia suprarrenal.

Tiopental
Es un fármaco muy experimentado del grupo de los barbitúricos muy liposoluble, por lo que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Produce un inicio de acción muy rápido, unos 30 segundos, y tiene una corta duración de acción; no tiene efecto analgésico y no suele producir excitación.

El tiopental, como el resto de los barbitúricos, actúa potenciando la acción inhibidora del neurotransmisor GABA en el SNC. Es muy utilizado como inductor anestésico y también se usa en el mantenimiento de la anestesia si la intervención quirúrgica es corta.

La dosis usual en inducción anestésica es de 2,5-5 mg/kg por vía intravenosa lenta.

El tiopental está contraindicado en pacientes con alergia a barbitúricos, asma o porfiria, esto último debido a que puede agravar los síntomas de esta enfermedad mediante inducción de enzimas responsables de la síntesis de porfirinas.

Sus efectos adversos más frecuentes son: depresión respiratoria, broncoespasmo, laringoespasmo y tos. Si hay extravasación puede causar necrosis tisular. Ocasionalmente, puede producir depresión miocárdica, arritmias, flebitis, vómitos, somnolencia y confusión en el postoperatorio.

Propofol
Potente hipnótico, no tiene efecto analgésico, de comienzo de acción rápido y recuperación también rápida. Es un anestésico muy utilizado para inducción y mantenimiento de la anestesia, así como para sedar a pacientes intubados y a pacientes en cuidados intensivos.

Se administra por vía intravenosa y sus efectos secundarios son: náuseas, vómitos, hipotensión, depresión respiratoria, delirio, confusión y dolor en el punto de inyección.

También se ha asociado a fallo multiorgánico, cuando se administra a dosis elevadas o en tratamiento prolongado, con acidosis láctica en lactantes.

RELAJANTES MUSCULARES

Los fármacos relajantes musculares, también llamados bloqueantes de la placa motora, se utilizan como coadyuvantes en anestesia para producir relajación muscular completa ya que esta facilita la intubación, la ventilación mecánica y el acto quirúrgico. Tras la administración de estos fármacos el paciente estará consciente y en apnea, por lo que es necesario administrarlo cuando esté completamente anestesiado y mantenerlo con ventilación mecánica.

Actúan sobre la placa motora y no producen efectos sobre el SNC. Los nervios motores liberan el mediador químico acetilcolina que se unirá a receptores nicotínicos en la membrana celular generando un potencial de acción; estos receptores funcionan como compuertas y, al activarse, permiten la movilización de iones como el calcio. Cuando la despolarización alcanza un grado suficiente, se produce la contracción muscular. La acetilcolina es metabolizada rápidamente por la enzima acetilcolinesterasa volviendo el músculo a su estado inicial preparado para responder a un nuevo impulso.

Los relajantes musculares impiden la acción de la acetilcolina provocando el efecto contrario, es decir, relajación muscular.

Existen dos tipos de bloqueantes de placa motora, en función de su mecanismo de acción, los despolarizantes y los no despolarizantes.

Relajantes musculares despolarizantes

Son fármacos parecidos químicamente a la acetilcolina. Actúan uniéndose al receptor nicotínico como agonistas, pero, a diferencia de la acetilcolina, su metabolismo es más lento. Inicialmente, provocan despolarización con aparición de contracción muscular, pero hasta que no se metabolizan no existirá repolarización y, por tanto, no puede haber una nueva despolarización y contracción muscular.

El inconveniente de estos fármacos, menos utilizados que los no despolarizantes, es que producen fasciculación muscular previa que suele producir dolor muscular postoperatorio. Por otro lado, como no se metabolizan por el mismo tipo de colinesterasa que la acetilcolina, sus efectos no revierten al aumentar la concentración de ésta en la unión neuromuscular mediante la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa, lo que sí ocurre en caso de intoxicación con los no despolarizantes.

El único relajante neuromuscular de este grupo usado habitualmente en terapéutica es la succinilcolina.

Succinilcolina o suxametonio
Relajante muscular de acción rápida y vida media muy corta. Se utiliza en anestesia para relajar la musculatura esquelética en intervenciones quirúrgicas e intubación endotraqueal. También se administra para disminuir la intensidad de las convulsiones inducidas por fármacos o electroshock y tétanos. Nunca se debe administrar hasta que se esté seguro de haber alcanzado la anestesia general y, como ya se ha dicho, se requiere ventilación mecánica asistida hasta que se haya eliminado por completo el fármaco.

Se administra por vía intravenosa a dosis de 1 mg/kg. En intervenciones largas se prefiere la infusión continua. Está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática grave, quemaduras graves, trastornos neurológicos, rigidez muscular, miastenia e hipersensibilidad al fármaco.

La acción del suxametonio puede prolongarse en individuos con colinesterasa plasmática atípica hereditaria, por lo que no debe administrarse a este tipo de pacientes.

Puede producir como efectos adversos: dolor muscular, bradicardia, aumento de la presión intraocular, aumento de secreción gástrica y salival, depresión respiratoria, reacciones de hipersensibilidad e hipertermia maligna. También puede originar aumento del potasio sérico, lo que en ciertas patologías puede predisponer a la aparición de arritmias y paro cardiaco.

Relajantes musculares no despolarizantes

Los relajantes musculares no despolarizantes derivan de una sustancia utilizada por algunas tribus de la selva del Amazonas para impregnar las puntas de sus flechas; cuando éstas alcanzaban a un animal se producía su paralización total. Esta sustancia, llamada *Curare*, se obtenía de diversas plantas y debido a ello a los relajantes musculares no despolarizantes se conocen también como curarizantes.

Estos fármacos actúan bloqueando competitiva y reversiblemente los receptores nicotínicos de la placa motora; como consecuencia, la acetilcolina no puede unirse a dicho receptor produciéndose una parálisis muscular de tipo flácido (Ver Imagen 3).

Los curarizantes son un grupo homogéneo de fármacos cuya diferencia más significativa es el inicio y duración de la acción.

Todos ellos se administran por vía intravenosa y se emplean en anestesia general para producir relajación muscular; algunos de ellos también se usan para facilitar la intubación endotraqueal.

En caso de intoxicación, la recuperación puede acelerarse con la administración de anticolinesterásicos, como la neostigmina, por vía intravenosa.

Pancuronio
Comienza a actuar a los dos o tres minutos de su administración y tiene una duración de acción de unos 30.

Está contraindicado en pacientes alérgicos y en insuficiencia renal, puede producir como efectos secundarios: taquicardia y, raramente, depresión respiratoria. También puede causar liberación de histamina (vasodilatación, hipotensión, broncoespasmo y reacción cutánea).

Atracurio
Tiene una duración de acción intermedia y sufre una degradación espontánea en el plasma en la que influye el pH y la temperatura, además de una hidrólisis

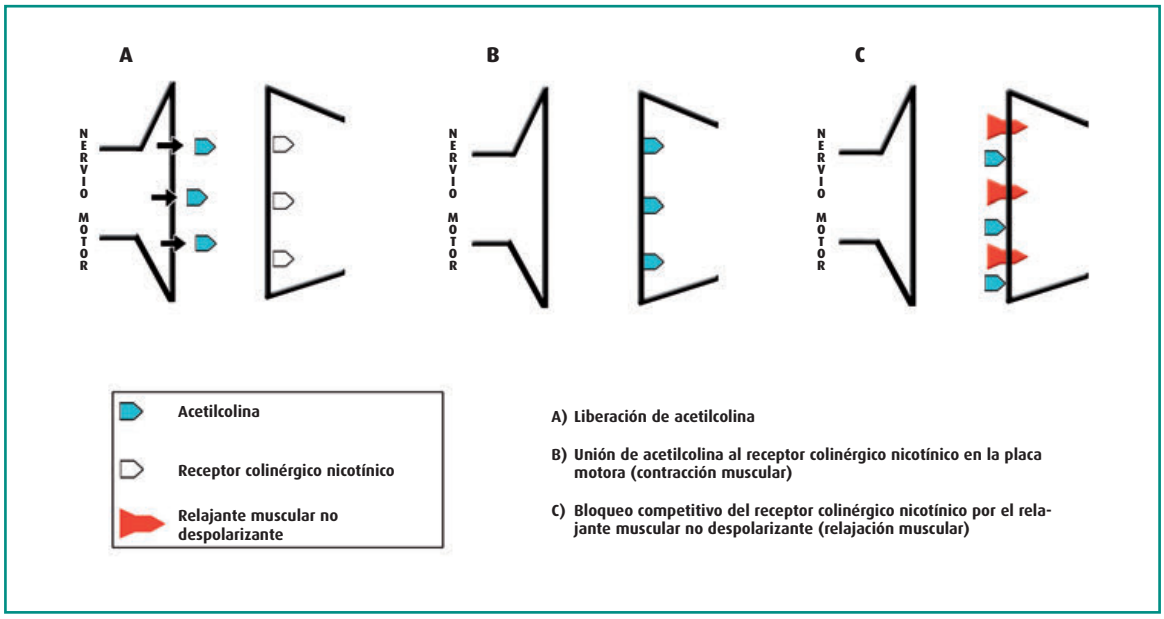


Imagen 3. Placa motora. Mecanismos de acción de los relajantes musculares no despolarizantes

enzimática. La hipotermia reduce el grado de inactivación del atracurio por lo que, en este caso, es necesario disminuir la dosis utilizada en normotermia.

Está contraindicado en pacientes alérgicos al atracurio y sus efectos adversos cardiovasculares son menos importantes que los del pancuronio, no obstante, puede producir bradicardia y liberación de histamina.

Vecuronio
Su duración de acción es aproximadamente la mitad que la del pancuronio. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad o alergia y en insuficiencia hepática grave. Hay que tener especial precaución en niños, especialmente menores de un año, ya que la duración de acción y el tiempo de recuperación son más largos en estos pacientes.

Sus efectos secundarios son leves y transitorios, ya que es muy selectivo de receptores nicotínicos de placa motora por lo que no produce efectos a otros niveles, como el cardiovascular; tampoco induce liberación de histamina.

Otros relajantes musculares no despolarizantes son: el cisatracurio, similar al atracurio, de hecho es un isómero de este; el mivacurio, de corta duración de acción; y el rocuronio, con un perfil similar al atracurio pero de inicio de acción más rápido y mayor duración de acción.

ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales son fármacos que bloquean de forma reversible la conducción nerviosa sobre cualquier parte del organismo en la que se administren. A diferencia de los anestésicos generales, no producen pérdida de conciencia ni falta de control sobre las funciones vitales.

Estos fármacos son ampliamente utilizados en odontología, en intervenciones breves y superficiales, en intervenciones obstétricas y en técnicas especializadas de anestesia regional. Cuando se precisa la colaboración del paciente, éste debe estar preparado psicológicamente para aceptar el procedimiento propuesto. Las inyecciones de anestésico local se tienen que administrar de manera lenta, de esta forma se podrá detectar la inyección intravascular inadvertida.

Los anestésicos locales tienen un origen natural, se comenzaron a usar cuando se comprobó que el consumo de hojas de coca producía desensibilización de la lengua y la boca; los utilizados en la actualidad son compuestos químicos derivados del principio activo presente en dichas hojas: la cocaína. De hecho, ésta se empleó como anestésico local en oftalmología y odontología hasta que ya a finales del siglo XIX se inició la síntesis de sus derivados.

Actúan estabilizando la membrana neuronal, impidiendo el inicio y la propagación del impulso nervioso mediante el bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependientes. Como resultado se bloquea la conducción nerviosa y se anula la sensibilidad, fundamentalmente, la dolorosa. Este bloqueo produce, en primer lugar, pérdida de la sensación de temperatura y del dolor; a continuación, pérdida de la sensación de tacto y presión y, por último, de la motricidad; la reversión se produce de forma inversa.

Existe una preferencia de bloqueo por los anestésicos locales. Así, son más sensibles las fibras cortas que las

largas, las fibras sensoriales del dolor que las motoras y las fibras amielínicas que las mielínicas.

La duración del efecto estará relacionada con el tiempo que el anestésico local esté en contacto con el nervio. Para aumentar dicha duración se suele asociar al anestésico un fármaco vasoconstrictor como la adrenalina; la vasoconstricción retrasa el paso del anestésico a nivel general y, por tanto, aumenta el tiempo de permanencia de éste en el lugar de acción y disminuye el riesgo de efectos secundarios sistémicos.

Los anestésicos locales pueden producir como efectos adversos, inicialmente, excitación, náuseas, vómitos, agitación y convulsiones, en este último si ha habido un gran paso de fármaco a nivel general; posteriormente, puede aparecer somnolencia, disminución de la excitabilidad miocárdica e hipotensión.

La anestesia local se puede inducir con distintas técnicas y dependiendo de la técnica utilizada variará el grado de afectación nerviosa.

Los tipos de técnicas son:

- Anestesia tópica o superficial.
- Anestesia por infiltración de tejidos: se inyecta el anestésico local directamente en el tejido a anestesiar.
- Anestesia por bloqueo de campo: esta técnica no pretende depositar el anestésico sobre los tejidos a intervenir, como es el caso de la técnica por infiltración, sino rodearlos de una barrera que bloquee la transmisión de impulsos nerviosos a dichos tejidos tras inyectar el fármaco.
- Anestesia por bloqueo de nervios o plexos: se inyecta el anestésico local en los nervios periféricos o en plexos nerviosos.
- Anestesia espinal: se inyecta el fármaco en el espacio subaracnoideo.
- Anestesia epidural: se inyecta el anestésico local en el espacio epidural.
- Anestesia regional por vía intravenosa: se administra el fármaco en alguna extremidad, previamente exanguinada y manteniendo con un manguito a presión o torniquete. Una vez terminada la intervención, se va reduciendo la presión del manguito lentamente para que el paso del anestésico local a la sangre sea lento y así disminuir el riesgo de efectos adversos a nivel general.

Los anestésicos locales se emplean para producir anestesia local con alguna de las técnicas citadas anteriormente.

El fármaco más utilizado como anestésico local es la lidocaína, que también tiene efecto antiarrítmico, con una duración de acción intermedia (1-3 h), así como la mepivacaína, tetracaína y prilocaína; de larga duración de acción (6-8 h) la bupivacaína y ropivacaína, y por último, con una corta duración de acción (1 h), la procaína. Esta última, así como la tetracaína, se usan cada vez menos debido fundamentalmente a que producen con frecuenta reacciones alérgicas.

RESUMEN

- Los tres grupos principales de fármacos utilizados en anestesia son los anestésicos generales, los anestésicos locales y los relajantes musculares. Estos últimos se usan en anestesia general como coadyuvantes para producir relajación muscular. El objetivo fundamental de la anestesia es anular el dolor en el paciente que va a ser sometido a una intervención quirúrgica.
- Los anestésicos generales se pueden clasificar en dos grupos en función de la vía de administración: inhalatorios e intravenosos.
- Los anestésicos generales inhalatorios se utilizan en la inducción y el mantenimiento de la anestesia. Uno de los más empleados es el halotano, cuyos efectos adversos más importantes son: hepatotoxicidad, hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria y, excepcionalmente, hipertermia maligna.
- Los efectos de los anestésicos generales intravenosos se suelen controlar más fácilmente que los de los inhalatorios. Se utilizan en inducción de la anestesia y asociados a anestésicos inhalatorios en el mantenimiento anestésico; también se usan en intervenciones de corta duración y en procedimientos diagnósticos. Son un grupo muy heterogéneo de fármacos pertenecientes a distintos grupos farmacológicos como, por ejemplo, los narcóticos o los neurolépticos. Así, por ejemplo, dentro del primer grupo se usan como anestésicos el fentanilo, el alfentanilo y el remifentanilo. El efecto secundario más característico de estos fármacos es la depresión respiratoria.
- Los relajantes musculares mantienen al paciente consciente y en apnea, por lo que es muy importante administrarlos cuando el paciente esté anestesiado y mantenerlo con ventilación mecánica.
- Existen dos grupos de fármacos relajantes musculares en función de su mecanismo de acción: los despolarizantes y los no despolarizantes.
- El representante del primer grupo es la succinilcolina, cuyo principal inconveniente es que produce fasciculación muscular previa a la relajación, por lo que puede producir dolor en el postoperatorio; además, como no se metaboliza por el mismo tipo de colinesterasa que la acetilcolina, sus efectos no revierten al administrar inhibidores de la acetilcolinesterasa. Por otro lado, existen pacientes con colinestera atípica a los que no se debe administrar este fármaco.
- Los relajantes musculares no despolarizantes son más utilizados que los del grupo anterior. En caso de intoxicación se puede acelerar la recuperación con administración de anticolinesterásicos por vía intravenosa. Los efectos secundarios principales son: reacciones alérgicas y alteraciones cardiovasculares. Algunos de ellos inducen liberación de histamina, como el pancuronio; este fármaco es el de mayor duración de acción del grupo.
- Por último, los anestésicos locales actúan bloqueando la conducción nerviosa y anulando la sensación de temperatura, dolor, tacto, presión y la motricidad. A diferencia de los anestésicos locales, no producen pérdida de la conciencia ni falta de control sobre las funciones vitales. Pueden producir como efectos adversos, inicialmente, excitación, náuseas, vómitos, agitación, convulsiones y, posteriormente, somnolencia, disminución de la excitabilidad miocárdica e hipotensión. El fármaco más utilizado de este grupo es la lidocaína.
- Los anestésicos locales se usan para producir anestesia local con distintas técnicas como infiltración, bloqueo de nervios o plexos, anestesia epidural, etc. Las inyecciones de anestésico local se deben administrar de manera lenta; de esta forma se podrá detectar la inyección intravascular inadvertida.

BIBLIOGRAFÍA

- Castell S, Hernández M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Lilley LL, Aucker RS, Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
- Velasco A. Compendio de farmacología general. Madrid: Díaz de Santos; 2001.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

8 Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

Piedad Pradillo García

Objetivos

- Identificar los distintos grupos y subgrupos de fármacos ansiolíticos e hipnóticos.
- Conocer las principales características farmacológicas de cada uno de estos fármacos.
- Contribuir al correcto uso de estos fármacos mediante la educación farmacológica.
- Detectar los efectos adversos que puedan aparecer tras la administración de estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

Los ansiolíticos son fármacos capaces de reducir la ansiedad facilitando mecanismos inhibidores a escala cerebral, aunque no todos los casos de ansiedad deberían tratarse farmacológicamente, ya que en determinadas situaciones su administración puede contribuir a que el paciente no efectúe los reajustes necesarios para adaptarse a la situación que le origina la ansiedad, provocando que ante cualquier tipo de contratiempo sienta la necesidad de recurrir de nuevo al fármaco. En cualquier caso, el tratamiento de la ansiedad generalizada con fármacos ha de estar limitado a la dosis mínima efectiva durante el tiempo más corto posible, además, el tratamiento tendría que ser multidimensional, adaptado a cada individuo y no se debería reducir, en la mayoría de los casos, al tratamiento farmacológico exclusivamente.

El insomnio es un problema cuya prevalencia está en aumento en la sociedad actual y descubrir la causa o causas que lo producen es primordial para establecer un correcto tratamiento. Habría que administrar hipnóticos en casos de insomnio transitorio o de corta duración, después de corregir las posibles causas exógenas y tratar las patologías concurrentes si las hubiera.

Los hipnóticos se administran en el tratamiento del insomnio, situación que se caracteriza por una corta duración del sueño y/o la dificultad para iniciarlo. En la aparición del insomnio pueden influir numerosos factores como el consumo de fármacos que lo reduzcan como efecto adverso, alcoholismo, adicción a drogas, enfermedades psiquiátricas como la depresión, dolor óseo o artrítico, enfermedades cardiopulmonares u otro tipo de patologías.

El grupo de fármacos más utilizado en la actualidad, como ansiolíticos e hipnóticos, es el de las benzodiacepinas, grupo muy numeroso y de probada eficacia. Su consumo excesivo a escala mundial ha hecho que el alivio de la ansiedad haya sobrepasado, por ejemplo, al alivio del dolor, y tras su aparición, a finales de la década de los cincuenta, han ido desbancando a otros psicofármacos ansiolíticos e hipnóticos como los barbitúricos. Estos últimos, comparados con las benzodiacepinas, tienen un corto margen de seguridad, son más peligrosos en caso de sobredosis, conllevan un mayor riesgo de abuso y adicción, producen un efecto depresor del SNC menos selectivo y cuando se administran como hipnóticos inducen un sueño menos parecido al fisiológico que las benzodiacepinas, acortando excesivamente o suprimiendo la fase REM del sueño.

Actualmente, los pocos barbitúricos utilizados en terapéutica se administran como anticonvulsivantes (fenobarbital) y anestésicos generales intravenosos (tiopental).

En este capítulo se estudia, en primer lugar, el grupo de las benzodiacepinas utilizadas como ansiolíticas e hipnóticas y, posteriormente, el grupo de otros ansiolíticos e hipnóticos. El primer grupo actúa sobre el sistema gabérgico mientras que el segundo, al ser un grupo heterogenéo su mecanismo de acción, depende del tipo de fármaco.

BENZODIACEPINAS

Este grupo de fármacos, además del efecto ansiolítico, posee otros como hipnótico, relajante muscular y anticonvulsivante. La acción ansiolítica e hipnótica es una variación de la intensidad de la misma acción farmacológica, ya que las benzodiacepinas se comportan como ansiolíticos a dosis bajas y como hipnóticos a dosis superiores (Ver Imagen 1).

Las benzodiacepinas son fármacos depresores del SNC que actúan uniéndose a receptores específicos y, como consecuencia de esta unión, se incrementa la actividad del neurotransmisor inhibidor GABA (ácido gamma-aminobutírico), es decir, amplifican la inhibición mediada por dicho neurotransmisor.

La vía de elección en la administración de benzodiacepinas es la oral, puesto que por esta vía su absorción es prácticamente completa; no obstante, algunas de ellas también se pueden administrar por otras vías como la intramuscular, aunque por esta última la absorción es errática para la mayoría de ellas. Por otro lado, algunas

Imagen 1. La ansiedad se puede tratar con fármacos como las benzodiacepinas

benzodiacepinas pueden producir en su metabolismo metabolitos activos cuyo efecto se añade al del fármaco.

Las benzodiacepinas con velocidad de absorción oral muy rápida alcanzan enseguida concentraciones terapéuticas en el tejido cerebral, por lo que es aconsejable utilizarlas en el insomnio caracterizado por retraso en conciliar el sueño. Las benzodiacepinas con velocidad de absorción más lenta son útiles en pacientes cuyo insomnio se caracteriza por un rápido despertar.

Las diferencias fundamentales entre las distintas benzodiacepinas son de tipo farmacocinético (producción o no de metabolitos activos, semivida plasmática, comienzo de acción, velocidad de absorción oral, etc.). En función de sus características farmacocinéticas, se pueden clasificar las benzodiacepinas en dos grandes grupos:

- Benzodiacepinas de larga duración de acción (con semivida mayor de 12 h).
- Benzodiacepinas de corta duración de acción (con semivida menor de 12 h).

En la Tabla 1 se señalan las principales benzodiacepinas administradas, fundamentalmente, como ansiolíticas y en la Tabla 2 las utilizadas, solamente, como hipnóticas; no obstante, hay que recordar que todas las benzodiacepinas se pueden comportar como fármacos ansiolíticos o hipnóticos en función de la dosis.

El problema fundamental de las benzodiacepinas de larga duración de acción es la acumulación del fármaco tras su administración continuada, lo cual puede conducir, por ejemplo, a sedación excesiva. Por el contrario, estos fármacos presentan en grado mínimo los efectos derivados de la retirada del fármaco, como insomnio de rebote y ansiedad, ya que la lentitud de eliminación compensa la suspensión brusca del tratamiento.

Otra característica de las benzodiacepinas de acción larga es que en su metabolismo en el hígado se suelen producir metabolitos activos, lo cual puede conducir a una gran variabilidad de respuesta individual, sobre todo en ancianos, puesto que en estos pueden existir deficiencias en la biotransformación hepática que provocarían la acumulación del fármaco. Si, además, se tiene en cuenta que las personas mayores son más sensibles a los efectos de las benzodiacepinas (tanto a los efectos terapéuticos como a los efectos adversos) que los adultos jóvenes, el problema puede ser grave, por lo que es especialmente importante el ajuste de la dosis en este grupo de edad.

Tabla 1. Principales benzodiacepinas utilizadas como fármacos ansiolíticos

FÁRMACOS	DOSIS ORIENTATIVAS (ADULTOS). VÍA ORAL	METABÓLICOS ACTIVOS	VELOCIDAD DE ABSORCIÓN ORAL
Benzodiacepinas de acción larga:			
Clorazepato dipotásico	10-30 mg/día	Sí	Rápida
Quazepam	7,5-15 mg/día	Sí	Muy rápida
Diazepam	10-30 mg/día	Sí	Muy rápida
Halazepam	40-80 mg/día	Sí	Lenta
Clordiazepóxido	10-30 mg/día	Sí	Lenta
Camazepam	10-30 mg/día	Sí	Rápida
Clobazam	20-30 mg/día	Sí	Lenta
Bromazepam	5-30 mg/día	Sí	Muy rápida
Pinazepam	5-20 mg/día	Sí	Muy rápida
Benzodiacepinas de acción corta:			
Alprazolam	1-3 mg/día	No	Muy rápida
Lorazepam	2-4 mg/día	No	Lenta
Oxacepam	30-60 mg/día	No	Lenta
Clotiazepam	5-15 mg/día	No	Muy rápida

Tabla 2. Benzodiacepinas utilizadas como fármacos hipnóticos

FÁRMACOS	DOSIS ORIENTATIVAS (ADULTOS). VÍA ORAL	METABÓLICOS ACTIVOS	VELOCIDAD DE ABSORCIÓN ORAL
De larga duración de acción:			
Flurazepam	15-30 mg/24 h	Sí	Muy rápida
Nitrazepam	5-10 mg/24 h	No	Rápida
Flunitrazepam	0,5-1 mg/24 h	No	Muy rápida
De corta duración de acción:			
Lormetazepam	1-2 mg/24 h	No	Muy rápida
Triazolam	0,125-0,5 mg/24 h	No	Muy rápida
Análogos de benzodiacepinas:			
Zoplicona	7,5 mg/24 h	No	Muy rápida
Zolpidem	10 mg/24 h	No	Muy rápida

Por el contrario, la benzodiacepinas de acción corta no suelen originar en su metabolismo metabolitos activos y la duración de su efecto no depende tanto de la biotransformación hepática.

La elección de un tipo u otro de benzodiacepinas debe ir en función de la evaluación de los tipos de riesgo a evitar en cada caso concreto. En general, se prefieren las de duración de acción corta a las de larga duración de acción para minimizar los cuadros de sedación y disminuir el riesgo de la variabilidad de respuesta.

Por otro lado, las benzodiacepinas pueden producir adicción y la posibilidad de aparición de un síndrome de abstinencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento, por lo que se tendría que administrar la menor dosis eficaz posible, durante el menor tiempo posible y nunca suspender bruscamente el tratamiento, sino ir reduciendo la dosis de forma progresiva (de cuatro a ocho semanas).

El síndrome de abstinencia, tras haber utilizado dosis terapéuticas, se caracteriza por ansiedad, agitación, agresividad, pérdida de apetito y de peso, insomnio, temblor, sudor, tinnitus y espasmos musculares; si el tratamiento se administró en dosis elevadas, el síndrome de abstinencia puede ser grave, pudiendo aparecer delirio y convulsiones. En caso de sobredosis (no olvidar que las benzodiacepinas son uno de los fármacos más utilizados en procesos autolíticos) se puede administrar flumazenilo. Este fármaco es un antagonista de las benzodiacepinas, que actúa desplazando a éstas de su unión a los receptores celulares por su mayor afinidad por los receptores del GABA y, en consecuencia, invierte rápidamente los efectos de cualquier benzodiacepina sobre el SNC. Este fármaco carece de efectos farmacológicos propios que no sean los resultantes del bloqueo de receptores de benzodiacepinas a nivel del SNC. Se administra por vía intravenosa (a una dosis de 0,3 mg) y su efecto es rápido pero muy corto, por lo que si la intoxicación es grave puede ser necesario mantenerlo en perfusión continua.

Efectos secundarios

Las benzodiacepinas pueden producir somnolencia, confusión, ataxia, mareo, sedación, cefalea, desorientación (algunos de estos efectos sobre el SNC se producen especialmente en ancianos, como somnolencia excesiva o agitación paradójica) y más raramente depresión respiratoria, sobre todo cuando se administran por vía intravenosa o existe una patología respiratoria previa, como insuficiencia respiratoria. Es conveniente advertir al paciente de que puede sufrir amnesia anterógrada (olvido de acontecimientos cercanos).

El paciente debe conocer que debido a algunos de estos efectos, como la somnolencia, es muy peligroso conducir o manejar maquinaria.

Contraindicaciones y precauciones generales

Las benzodiacepinas están contraindicadas en pacientes alérgicos a estos principios activos, en pacientes con miastenia gravis, coma o shock, intoxicación etílica aguda, en el embarazo, madres lactantes y niños. Es necesario tener precaución especial en pacientes con historial de drogodependencia, insuficiencia respiratoria grave y en ancianos.

El consumo de otros depresores, como el alcohol etílico, con benzodiacepinas provoca una potenciación del efecto depresor sobre el SNC. De hecho, el alcohol es totalmente incompatible con las benzodiacepinas, ya que su consumo conjunto produce, por ejemplo, un gran aumento de la somnolencia.

OTROS ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

El principal representante de este grupo es la buspirona que actúa modificando la acción del neurotransmisor serotonina por un mecanismo aún no bien conocido. Es una alternativa a las benzodiacepinas como ansiolítico, aunque parece ser menos efectivo que éstas; por otro lado, carece de efecto hipnótico, relajante muscular y anticonvulsivante; su efecto no se potencia por el alcohol etílico u otros depresores y es importante recordar que el efecto ansiolítico puede tardar dos o tres semanas en aparecer. La buspirona está indicada en la ansiedad, con o sin depresión asociada. Se administra por vía oral y la dosis media es de 20-30 mg/día repartidas en dos o tres tomas (Ver Tabla 3).

Los efectos adversos más característicos son mareos, insomnio o somnolencia, desorientación, náuseas, cefalea y astenia.

El clometiazol es un fármaco de acción sedante, hipnótica y anticonvulsivante con gran poder adictivo y uso prácticamente limitado a ancianos cuando no pueden emplearse benzodiacepinas.

Tabla 3. Otros ansiolíticos e hipnóticos

FÁRMACOS	EFECTO/S	DOSIS ORIENTATIVA (VÍA ORAL)
Buspirona	Ansiolítico	20-30 mg/día
Clometiazol	Hipnótico, anticonvulsionante	300 mg/día
Doxilamina	Hipnótico, antiemético	12,5-25 mg/día

La doxilamina es un antihistamínico usado como sedante e hipnótico cuando están contraindicadas las benzodiacepinas. También tiene efecto anticolinérgico y antiemético.

RESUMEN

- Los fármacos ansiolíticos e hipnóticos se utilizan en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio, alteraciones cada vez más frecuentes en la sociedad actual. Es muy importante establecer, dentro de lo posible, el origen de estas alteraciones para aplicar un tratamiento correcto, que en la mayoría de los casos debería ser multidimensional y adaptado a cada individuo. La dosis prescrita de ansiolíticos e hipnóticos tiene que ser individualizada y su uso se debe limitar a mejorar las situaciones agudas como las crisis de pánico, la ansiedad aguda y el insomnio incapacitante grave. Habitualmente, no está justificado prolongar el tratamiento con ansiolíticos e hipnóticos durante más de una o dos semanas.
- Las benzodiacepinas son el grupo más utilizado de fármacos ansiolíticos e hipnóticos dependiendo la aparición de uno u otro efecto de la dosis administrada. Son fármacos depresores del SNC, ya que actúan potenciando la acción inhibidora del neurotransmisor GABA. Como efecto secundario pueden producir somnolencia.
- La vía de elección de administración de estos fármacos es la oral.
- En función de sus características farmacocinéticas, las benzodiacepinas se pueden clasificar en benzodiacepinas de larga duración de acción y de corta duración de acción.
- El problema fundamental de las benzodiacepinas de larga duración de acción es que puede haber acumulación de fármaco tras su administración continuada, lo cual puede producir, por ejemplo, sedación excesiva en el paciente. Por otro lado, estas benzodiacepinas suelen producir en su metabolismo en el hígado metabolitos activos, lo cual puede conducir a una gran variabilidad de respuesta individual especialmente en ancianos.
- Las benzodiacepinas de larga duración de acción tienen la ventaja de presentar menos problemas a la hora de retirar el fármaco, ya que la lentitud de eliminación compensa la posible suspensión brusca del tratamiento por parte del paciente. Las benzodiacepinas de corta duración de acción no suelen originar en su metabolismo metabolitos activos y, por tanto, la duración de su efecto no depende tanto de la funcionalidad hepática.
- En caso de sobredosis de benzodiacepinas se puede administrar flumazenilo por vía intravenosa. Su efecto es rápido, pero también muy corto, por lo que puede ser necesario mantenerlo en perfusión continua.
- Existe otro grupo de fármacos con acción ansiolítica y/o hipnótica y cuyo principal representante es la buspirona; se administra por vía oral y parece ser menos eficaz que las benzodiacepinas, ya que suele administrarse cuando éstas están contraindicadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Grilly DM. Drugs and Human Behavior. Boston: Allyn and Bacon; 1998.
- Liberman RP. Rehabilitación integral del enfermo mental crónico. Barcelona: Martínez Roca; 1993.
- López Muñoz F, Álamo C. Historia de la neuropsicofarmacología. Madrid: Eurobook Universidad de Alcalá; 1998.
- Megías Lizancos F, Serrano Parra P. Enfermería en psiquiatría y salud mental. Colección Enfermería S21. 2ª ed. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2009.
- Mosquera González JM, Galdos Anuncibay P. Farmacología para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Stahl SM. Drogas y cerebro. Barcelona: Prensa Científica; 1994.
- Vallejo Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 5ª ed. Barcelona: Masson; 2002.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.
- Organización Mundial de la Salud. Formulario Modelo de la OMS (Sección XXIV) 2004. [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008]. URL disponible en: http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/oms_2004/26_sec24-04.doc

9 Fármacos antidepresivos

Piedad Pradillo García

Objetivos

- Enunciar los diferentes grupos de fármacos antidepresivos, situando cada fármaco dentro del grupo al que pertenece.
- Conocer las principales características farmacológicas de estos fármacos.
- Contribuir al correcto uso de los antidepresivos mediante la educación farmacológica del paciente.
- Detectar los efectos adversos que puedan aparecer tras la administración de estos fármacos y paliar, dentro de lo posible, dichos efectos.

INTRODUCCIÓN

El incremento en la frecuencia de los trastornos del humor, como la depresión (trastorno unipolar), es un fenómeno conocido. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha previsto que estos trastornos se situarán en un futuro en cabeza de las causas médicas de discapacidad junto con otras patologías como las cardiovasculares.

Aunque aún no se conocen con claridad las causas de la depresión, probablemente incidan en su aparición multitud de factores: psicológicos, sociales, genéticos, bioquímicos, etc. Conviene, además, recordar que a veces esta alteración mental puede estar inducida o agravada por distintos tratamientos farmacológicos, como por ejemplo, por la administración del fármaco antihipertensivo de acción central reserpina, que puede producir depresión como efecto adverso.

Los fármacos antidepresivos se utilizan en el tratamiento de todas las formas de depresión. Alrededor del 80% de las depresiones responden al tratamiento con estos fármacos; éste debe mantenerse durante un tiempo mínimo de seis meses y suspenderse de forma gradual, en el curso de varias semanas, para evitar las recaídas.

ANTIDEPRESIVOS. GENERALIDADES Y TIPOS

Se acepta, en general, que la depresión lleva asociada la reducción de la transmisión del impulso nervioso en zonas específicas del SNC, reducción al parecer motivada por un déficit de neurotransmisores en la sinapsis. El problema reside en establecer qué neurotransmisor o neurotransmisores son deficitarios y en la actualidad se acepta que dos de los neurotransmisores, cuyo déficit está implicado en la aparición de depresión, son la serotonina y la noradrenalina.

La comercialización de fármacos específicos que aumenten la concentración en la ventana sináptica para un tipo de neurotransmisor, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRS), no ha clarificado el problema, ya que, probablemente, en la depresión se produzcan alteraciones neurobioquímicas donde subyace un déficit de uno u otro neurotransmisor o de ambos. De hecho, la diferencia de selectividad hacia los neurotransmisores no se traduce en diferencias de eficacia terapéutica y todos tardan, aproximadamente, lo mismo en comenzar a actuar.

Los antidepresivos son un grupo heterogéneo de compuestos con efecto terapéutico sobre la depresión, que actúan aumentando, de una u otra forma, la concentración de neurotransmisores en la ventana sináptica y sus efectos pueden tardar en aparecer entre dos y tres semanas.

El grupo fundamental de antidepresivos es el de los tricíclicos y afines con tres subgrupos: tricíclicos, heterocíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Otro grupo de antidepresivos son los inhibidores de mono-amino-oxidasa (IMAO), mucho menos utilizado que el anterior en la actualidad. Por último, el grupo de los antidepresivos precursores de neurotransmisores, muy poco utilizado, cuyo único representante es el oxitriptano, precursor del neurotransmisor serotonina. La diferencia entre estos tres grupos reside, fundamentalmente, en el mecanismo de acción.

También se incluye en este tema el carbonato de litio, fármaco efectivo en el tratamiento de los trastornos bipolares o maniacodepresivos, en los que, como su nombre indica, existe alternancia de fases depresivas y fases maníacas.

Hay pacientes que responden mejor a un tipo u otro de antidepresivos, por lo que a veces es preciso ensayar sucesivamente hasta obtener resultados satisfactorios. No obstante, hay que tener en cuenta que el enfermo deprimido puede ser reacio a tomar la medicación, por lo que es preciso vigilarle o, si es ambulante, informar a la familia para que le controle. También es conveniente advertir tanto al enfermo como a la familia de que los antidepresivos tardan en comenzar a actuar un tiempo y, por tanto, es imprescindible que el paciente siga tomando la medicación aunque no note mejoría al principio del tratamiento (Ver Imagen 1).

Imagen 1. El tratamiento con antidepresivos debe controlarse estrechamente

La elección de un fármaco u otro depende fundamentalmente de la gravedad de la depresión, de los síntomas que la acompañan (ansiedad, inhibición, etc.) y los efectos adversos del antidepresivo.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS Y AFINES

Son el grupo de antidepresivos más utilizado, la vía de elección es la oral y el efecto terapéutico tarda entre dos y tres semanas en aparecer.

Mecanismo de acción

Actúan inhibiendo la recaptación de neurotransmisores por la neurona presináptica (Ver Cuadro 1) y como consecuencia aumentan la concentración de estas sustancias en la ventana sináptica; esto ocurre no sólo en las sinapsis cerebrales, lo que da lugar al efecto terapéutico, sino también en las sinapsis periféricas, lo que explica algunos de sus efectos secundarios.

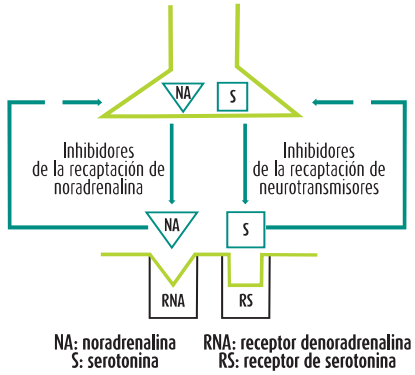
No obstante, también hay efectos adversos relacionados con el bloqueo de receptores de otros neurotransmisores, como la acetilcolina y la histamina, que algunos de estos fármacos pueden producir.

Subgrupos

Los fármacos clásicos del grupo son los antidepresivos tricíclicos. Desde el punto de vista químico, su molécula está formada por tres anillos carbonados y de ahí su denominación. La imipramina fue el primer fármaco desarrollado de este tipo de antidepresivos y aún hoy sigue siendo punto de comparación con el resto de fármacos del grupo. Posteriormente, fueron apareciendo fármacos con distinto número de ciclos a los que se suele denominar antidepresivos heterocíclicos o antidepresivos de segunda generación. Tanto los antidepresivos tricíclicos como los heterocíclicos elevan la concentración de noradrenalina y serotonina en la ventana sináptica.

El último subgrupo es el de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRS) que, como su nombre indica, actúan inhibiendo la recaptación de serotonina, lo que conlleva un aumento solamente de este neurotransmisor en la ventana sináptica (Ver Tabla 1).

Cuadro 1. Esquema del mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos



Los antidepresivos tricíclicos son fármacos agonistas indirectos, inhiben la recaptación de los neurotransmisores noradrenalina y/o serotonina, aumentando la concentración en la ventana sináptica.

Tabla 1. Principales antidepresivos tricíclicos y afines

SUBGRUPOS	FÁRMACOS	DOSIS ORIENTATIVAS VÍA ORAL (ADULTO)
Tricíclicos	Amitriptilina	50-100 mg/día
	Clomipramina	25-150 mg/día
	Doxepina	25-100 mg/día
	Imipramina	50-100 mg/día
	Lofepramina	140-210 mg/día
	Nortriptilina	10-25 mg/día
	Trimipramina	50-200 mg/día
Heterocíclicos	Amoxapina	150-200 mg/día
	Naprotilina	25-100 mg/día
	Mianserina	30-100 mg/día
	Mirtazepina	15-45 mg/día
	Trazodona	100-300 mg/día
	Velanfaxina	75-300 mg/día
	Viloxazina	100-200 mg/día
Inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS)	Citalopram	20-40 mg/día
	Fluoxetina	20-40 mg/día
	Fluvoxamina	100-200 mg/día
	Paroxetina	20-40 mg/día
	Sertralina	50-100 mg/día

Indicaciones

Depresión, trastornos por angustia con/sin agorafobia (los más estudiados en el tratamiento del trastorno por angustia son la imipramina y la clomipramina) y como preventivos de nuevos episodios depresivos.

Algunos de ellos también están indicados en el tratamiento de la bulimia, como la fluoxetina que se utiliza en este trastorno alimentario a dosis de 60 mg/día.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios de estos fármacos pueden ser una prolongación del efecto terapéutico (producido por un aumento de noradrenalina y/o serotonina) o pueden ser debidos al bloqueo de receptores de otros neurotransmisores.

Como consecuencia del aumento de noradrenalina en la ventana sináptica se puede producir taquicardia, temblor y ansiedad; como consecuencia del aumento de serotonina el efecto secundario característico es la aparición de náuseas.

Algunos de estos fármacos pueden bloquear los receptores del neurotransmisor histamina y se puede producir sedación y somnolencia; si el bloqueo se produce sobre receptores de la acetilcolina aparecerán como reacciones adversas efectos anticolinérgicos (retención urinaria, sequedad de boca, etc.). Por último, si existe bloqueo de receptores α1-adrenérgicos se puede producir en el paciente hipotensión ortostática, por lo que habrá que indicarle al enfermo que procure no realizar movimientos bruscos (p. ej.: al levantarse de la cama, que se siente primero en el borde y luego se levante lentamente).

Los antidepresivos tricíclicos presentan todos estos efectos adversos en mayor o menor grado dependiendo del fármaco del que se trate. Los antidepresivos heterocíclicos no tienen acción sobre receptores de la acetilcolina y, por tanto, no producirán efectos anticolinérgicos.

Los IRS no actúan sobre receptores colinérgicos, histaminérgicos ni α1-adrenérgicos y, debido a que sólo aumentan la concentración de serotonina, pueden producir como efectos secundarios más frecuentes alteraciones gastrointestinales (náuseas, diarrea, etc.), cefalea o insomnio.

Los IRS son fármacos con una baja toxicidad y relativamente seguros en sobredosis (lo que da un margen mayor de seguridad en pacientes depresivos), además, pueden ser útiles, por ejemplo, en ancianos que toleren mal los antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos.

Contraindicaciones generales

Están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad o alergia a estos fármacos y muchos de ellos en el embarazo y en niños, generalmente, por no estar establecida su eficacia y seguridad.

ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES DE MAO (IMAO)

Los antidepresivos IMAO aparecieron en terapéutica unos años antes que los tricíclicos clásicos. Más tarde, se comprobó que eran efectivos no sólo en las depresiones "clásicas", sino también en las "atípicas" o las acompañadas de ansiedad intensa o fobias.

No obstante, y debido al hecho de que presentan algunos inconvenientes, como las posibles interacciones con otros fármacos y con alimentos ricos en tiramina, de las que se hablará posteriormente, se ha ido reduciendo su administración a los casos en los que los antidepresivos tricíclicos y afines no son efectivos o están contraindicados.

Estos fármacos son, como mínimo, tan eficaces como el grupo anterior de antidepresivos, incluso, como ya se ha dicho, hay pacientes que suelen responder mejor a ellos como en el caso de depresión acompañada de ansiedad intensa. El efecto terapéutico tarda entre una y tres semanas en aparecer y se administran por vía oral.

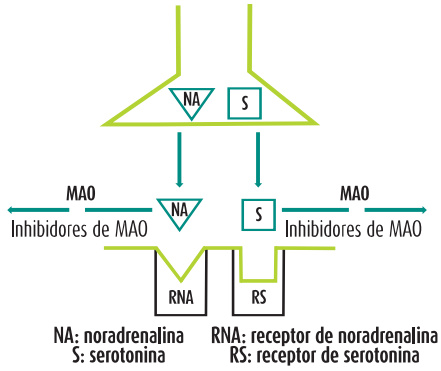
Mecanismo de acción

Actúan aumentando la concentración de neurotransmisores en la ventana sináptica mediante la inhibición de MAO, enzima ampliamente distribuida en el organismo y que interviene en el metabolismo de neurotransmisores amínicos (como la dopamina, la noradrenalina y la serotonina); al inhibir MAO, estos neurotransmisores se metabolizan más lentamente y se aumenta su tiempo de acción. En la actualidad, se acepta que existen al menos dos tipos de enzima MAO (MAO-A y MAO-B), ambas se diferencian en la distribución en el organismo y en los neurotransmisores que catabolizan, así MAO-A es selectiva de noradrenalina y serotonina, mientras que MAO-B metaboliza la dopamina; por ello, los fármacos que inhiben de forma irreversible a MAO-B, como la selegilina, se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y no como antidepresivos (Ver Cuadro 2).

Subgrupos de fármacos

Los IMAO tradicionales son inhibidores inespecíficos e irreversibles de MAO (IMAO clásicos). Su principal representante es la tranilcipromina, que presenta una incidencia alta de crisis hipertensivas y una acción estimulante de tipo anfetamínico que puede conducir al abuso. Más recientemente se han desarrollado inhibidores selectivos y reversibles de MAO-A (RIMA), lo cual, al menos en teoría, hace que sean menos frecuentes los

Cuadro 2. Esquema del mecanismo de acción de los antidepresivos IMAO



Los antidepresivos IMAO también son fármacos agonistas indirectos, inhiben la enzima MAO, inhibiendo por tanto el metabolismo de serotonina y noradrenalina, aumentando la concentración de ambos en la ventana sináptica

efectos secundarios y las interacciones con otros fármacos y alimentos (Ver Tabla 2).

Indicaciones

La mocoblemida está indicada en el tratamiento de la depresión; la tranilcipromina, además, está indicada en neurosis fóbica y en el pánico.

Efectos secundarios

Estos fármacos pueden producir como efectos adversos: alteraciones hepáticas, hipotensión ortostática, mareos, cefalea, sequedad de boca, estreñimiento, náuseas, vómitos, edema y disfunción sexual.

Contraindicaciones generales

Están contraindicados en pacientes con alergia a estos fármacos, embarazo y en niños. Los RIMA están también contraindicados en pacientes con confusión aguda.

Interacciones generales

La administración simultánea de fármacos estimulantes adrenérgicos o la ingesta de alimentos ricos en tiramina (quesos fermentados, hígado, habas, caviar y sucedáneos, caracoles, aguacate, plátano, soja, extractos de carne, embutidos curados, gambas, chocolate, pasas, higos secos, cerveza, vino tinto, pescados secos, etc.) puede originar crisis hipertensivas graves. Hay que advertir al paciente de que no debe tomar estos alimentos durante el tratamiento e incluso hasta dos semanas después de terminarlo. Con los RIMA no son necesarias estas precauciones.

ANTIDEPRESIVOS PRECURSORES DE NEUROTRANSMISORES

Los fármacos precursores de neurotransmisores cerebrales tienen que ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica para transformarse en el lugar de acción en el neurotransmisor correspondiente. Sólo se ha conseguido eficacia antidepresiva con precursores de la serotonina como el oxitriptano, que se suele usar en casos refractarios generalmente asociado a la medicación convencional.

El fármaco representante de este grupo es el L-5-hidroxitriptófano u oxitriptano, que se transforma en serotonina tras atravesar la barrera hematoencefálica, aumentando de esta forma los niveles cerebrales de este neurotransmisor.

El oxitriptano está indicado en depresión y mioclonia, se administra por vía oral (a una dosis de 100 mg/día, pudiendo incrementarse en función de la respuesta clínica a una dosis usual de mantenimiento entre 300 y 600 mg/día). Está contraindicado en alergia al fármaco, en insuficiencia renal grave, embarazo, lactancia y en niños. Los efectos adversos son en general leves y transitorios; los más frecuentes son de tipo gastrointestinal: náuseas, vómitos y diarrea (como consecuencia de la formación periférica de serotonina).

Tabla 2. Antidepresivos IMAO

SUBGRUPOS	FÁRMACOS	DOSIS ORIENTATIVAS. VÍA ORAL (ADULTOS)
Inhibidores no selectivos e irreversibles de MAO (IMAO clásicos)	Tranilcipromina	20-30 mg/día
Inhibidores reversibles de MAO-A (RIMA)	Mocoblemida	150-300 mg/día

FÁRMACOS EFECTIVOS EN TRASTORNOS BIPOLARES

El fármaco de elección en el tratamiento de la enfermedad maniacodepresiva es el litio. Este elemento químico fue utilizado en la década de los cuarenta en forma de cloruro como sustitutivo de la sal común en pacientes cardiópatas descubriéndose entonces su neurotoxicidad, pero no fue hasta los años cincuenta cuando se conocieron sus efectos clínicos terapéuticos. Se administra por vía oral en forma de carbonato de litio.

Indicaciones

Está indicado en el tratamiento de la manía y depresión refractaria a tratamientos convencionales. Es especialmente eficaz en la fase maníaca, no obstante, también es capaz de mejorar la fase depresiva (en esta fase su efectividad es prácticamente igual a la de los antidepresivos clásicos, tanto en eficacia como en tiempo de comienzo de acción, ya que tardan entre dos y cuatro semanas en actuar).

Las dosis más frecuentes varían entre 600-800 mg/día, en pacientes con buena función renal. En la fase de manía aguda la dosis puede llegar a 1.800 mg/día.

Es un fármaco con un estrecho margen terapéutico, por lo que es necesario llevar a cabo controles de litemia para evitar alcanzar niveles hemáticos tóxicos y hay que ir ajustando la dosis en función de la respuestaclínica. Se consideran niveles óptimos de litio en sangre entre 0,75-1,5 mEq/l; niveles por encima de 2 mEq/l se consideran tóxicos apareciendo reacciones adversas graves; niveles por encima de 5 mEq/l pueden ser letales.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del litio es desconocido, aunque existen distintas hipótesis al respecto: sustitución iónica (por competición con otros iones monovalentes como el ion sodio) en el ámbito celular, acción sobre neurotransmisores, acción sobre receptores, etc., sin que por el momento esté totalmente claro dicho mecanismo. No obstante, lo que sí parece estar comprobado es que actúa en diversos lugares del organismo, lo cual le confiere una gran multiplicidad de efectos dependiendo del órgano o sistema sobre el que actúe; así, sobre el SNC tiene efecto antimaníaco y antidepresivo, a nivel hematológico es un activador del factor estimulante de neutrófilos y plaquetas, y a nivel endocrino tiene efecto antitiroideo.

Efectos secundarios

El litio es un fármaco bien tolerado si se mantienen adecuadamente los niveles plasmáticos del ion. Sus efectos adversos afectan fundamentalmente al SNC (neurotoxicidad) y al digestivo. El problema aparece con la posible intoxicación, que puede producir letargia o excitación, ataxia, temblor, alteraciones visuales, desorientación, vómitos, dolor abdominal, debilidad muscular, convulsiones y coma. El tratamiento crónico puede producir bocio, hipotiroidismo y diabetes insípida.

Contraindicaciones/precauciones

Está contraindicado en pacientes con alergia al fármaco, embarazo, lactancia y en niños.

Deberá efectuarse un especial control clínico en pacientes con insuficiencia renal o cardiaca, diabetes, bocio, hipotiroidismo y deshidratación. Hay que tener en cuenta que existen factores (vómitos, diarrea, hipersudoración, dieta restrictiva en sal, etc.) que pueden conducir o agravar la deshidratación, siendo muy importante evitarlos o controlarlos si se han producido. Hay que indicar al paciente que durante el tratamiento beba como mínimo dos litros de agua al día.

RESUMEN

- Existen numerosos factores que pueden incidir en la aparición de la depresión, por lo que, en la mayoría de los casos, el tratamiento no debe ser únicamente farmacológico. Se ha demostrado que uno de estos factores puede ser de tipo bioquímico con reducción de la transmisión del impulso nervioso en zonas específicas del SNC, reducción al parecer motivada por un déficit de neurotransmisores en la ventana sináptica. En la actualidad, se acepta que dos de estos neurotransmisores, cuyo déficit está implicado en la aparición de depresión, son la serotonina y la noradrenalina.
- El efecto terapéutico de la mayoría de los antidepresivos puede tardar en aparecer incluso semanas, por lo que habrá que indicarle al paciente que no abandone el tratamiento aunque no encuentre mejoría inicialmente.
- Existen tres grupos fundamentales de fármacos antidepresivos: los tricíclicos y afines, los IMAO y los precursores de neurotransmisores. Los antidepresivos más utilizados actualmente pertenecen al grupo de los tricíclicos y afines, los cuales actúan aumentando la concentración de neurotransmisores noradrenalina y/o serotonina en la ventana sináptica mediante la inhibición de su recaptación.
- Uno de los efectos adversos frecuentes, sobre todo en los antidepresivos tricíclicos clásicos, es la aparición de hipotensión ortostática, por lo que hay que advertir al paciente para que tome medidas paliativas.
- La administración de antidepresivos del grupo de los IMAO ha ido reduciéndose debido a sus efectos secundarios (alteraciones hepáticas, hipotensión ortostática, cefaleas, náuseas, vómitos, edemas, disfunción sexual, etc.) y al gran número de interacciones que pueden producir, tanto si se administran con otros fármacos como con alimentos ricos en tiramina. La ingesta de estos alimentos se debe suprimir durante el tratamiento con IMAO clásicos e incluso dos semanas después de la retirada del fármaco, realizando controles de la presión arterial.
- El principal representante de los fármacos efectivos en el tratamiento de los trastornos bipolares es el carbonato de litio, que está indicado en el tratamiento de la manía y depresión refractaria a tratamientos convencionales. Es un fármaco bien tolerado si se mantienen adecuadamente los niveles plasmáticos del ión litio y sus efectos adversos afectan fundamentalmente al SNC (neurotoxicidad) y al digestivo. Se debe recomendar al paciente la ingesta de dos litros de agua al día como mínimo; también es necesario controlar los niveles plasmáticos de litio así como las funciones tiroidea y renal de forma periódica durante el tratamiento.
- Por último, hay que tener en cuenta que los pacientes con depresión suelen ser reacios a tomar la medicación, por lo que es crucial comprobar directamente su administración si están ingresados y contar con la ayuda de los familiares en enfermos ambulantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- López Muñoz F, Álamo C. Historia de la neuropsicofarmacología. Madrid: Eurobook Universidad de Alcalá; 1998.
- Megías Lizancos F, Serrano Parra MD. Enfermería en psiquiatría y salud mental. Colección Enfermería S21. 2ª ed. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2009.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Vallejo Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. Barcelona: Masson; 1998.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.
- Organización Mundial de la Salud. Formulario Modelo de la OMS (Sección XXIV) 2004. [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008]. URL disponible en: http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/oms_2004/26_sec24-04.doc

10 Fármacos antipsicóticos

Piedad Pradillo García

Objetivos

- Diferenciar los distintos grupos y subgrupos de fármacos antipsicóticos.
- Conocer las principales características farmacológicas de cada uno de los fármacos.
- Informar sobre el correcto uso de estos fármacos mediante la educación farmacológica.
- Detectar los efectos adversos que puedan aparecer tras la administración de estos fármacos.
- Establecer medidas paliativas, si es posible, para contrarrestar los posibles efectos secundarios.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los trastornos psicóticos puede ser farmacológico y/o psicosocial. Se recomienda empezar con programas individuales y comunitarios para reaprender viejas habilidades y desarrollar de nuevas, así como para aprender a enfrentarse con la enfermedad.

Los antipsicóticos son un grupo de fármacos químicamente muy heterogéneo. Inicalmente se denominaron tranquilizantes mayores, debido a su efecto sedante; más tarde se les llamó neurolépticos por sus efectos secundarios de tipo extrapiramidal y en la actualidad la denominación de antipsicóticos es la más aceptada.

Los antipsicóticos mitigan, reducen y, en algunos casos, pueden incluso eliminar los síntomas de la psicosis. Desde la introducción de la clorpromazina en 1954 se han convertido en el pilar del tratamiento de la esquizofrenia y otras enfermedades mentales, marcando el punto de partida de la psicofarmacología moderna.

Estos fármacos, además del efecto antipsicótico, pueden tener más o menos desarrollados otros efectos terapéuticos, pudiendo presentar efecto antiemético, antivertiginoso y antihistamínico. En teoría, todos los antipsicóticos son eficaces y la elección de uno u otro depende de la respuesta del paciente al fármaco y de los efectos secundarios que se presenten.

Las indicaciones generales de estos fármacos son: tratamiento de las psicosis, como la esquizofrenia, en el trastorno delirante paranoide, psicosis reactiva breve, trastorno esquizoafectivo, psicosis tóxicas, síntomas psicóticos en trastornos afectivos y trastornos neuropsiquiátricos (corea de Huntington, síndrome de Gilles de la Tourette).

GENERALIDADES Y CLASIFICACIÓN

Desde hace tiempo se conoce la relación entre niveles altos del neurotransmisor dopamina y la esquizofrenia; la evidencia aumenta al comprobar el empeoramiento de esta patología al administrar a pacientes esquizofrénicos fármacos agonistas dopaminérgicos. De hecho, los fármacos antipsicóticos actúan, fundamentalmente, bloqueando receptores postsinápticos del neurotransmisor dopamina, concretamente receptores dopaminérgicos tipo D2, lo que se acompaña de una mejoría del estado psicótico.

No obstante, el bloqueo de receptores dopaminérgicos es inmediato, mientras que el efecto antipsicótico puede tardar semanas en aparecer. Además, algunos pacientes no reaccionan al tratamiento con este tipo de fármacos y los llamados síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, delirio, desorganización conceptual, etc.) responden al tratamiento mejor que los síntomas negativos (aislamiento social, inhibición afectiva, déficit de atención y concentración, anhedonia, etc.). Estos son algunos de los hechos que llevaron a considerar que el bloqueo de receptores de la dopamina refleja un mecanismo común, pero no único, de los fármacos antipsicóticos.

Así parece ser que en el efecto antipsicótico puede influir también el bloqueo de receptores de la serotonina, como lo demuestra la efectividad de fármacos que han ido apareciendo posteriormente, como la clozapina y la risperidona, y que actúan bloqueando receptores dopaminérgicos y receptores de otros neurotransmisores como la serotonina.

Esto ha llevado a clasificar, no muy acertadamente, los fármacos antipsicóticos en típicos y atípicos. Un antipsicótico atípico es aquel que se caracteriza por bloquear receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5-HT_2, por tener efectos adversos extrapiramidales nulos o mínimos, acción sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia, además de sobre los positivos, y un grado significativo de eficacia en cuadros refractarios a los antipsicóticos típicos.

Para un mejor entendimiento de estos fármacos se seguirá la clasificación de antipsicóticos típicos, también denominados clásicos, y atípicos o nuevos antipsicóticos.

Actualmente, el tratamiento se suele iniciar con los fármacos clásicos y si el paciente no responde (generalmente se considera falta de respuesta cuando se han administrado previamente dos antipsicóticos clásicos sucesivos durante unas seis semanas cada uno sin que exista mejoría) se recurre al tratamiento con los nuevos antipsicóticos, más caros que los convencionales, comenzando por risperidona u olanzapina y si sigue sin haber respuesta, con la clozapina.

Los pacientes tienden a abandonar la terapia con antipsicóticos de forma prematura cuando los síntomas han disminuido. Son numerosos los factores que influyen en este abandono, como la aparición de efectos secundarios como mínimo incómodos, la ignorancia del paciente, en cuanto a la seriedad e importancia de su enfermedad, o simplemente que tomar la medicación le recuerde al paciente que está enfermo.

También hay que tener en cuenta que en los pacientes en fase crónica los beneficios máximos pueden tardar

en aparecer entre seis semanas y seis meses, y que la falta de eficacia y la resistencia al tratamiento es un problema frecuente de los antipsicóticos clásicos.

En cuanto a las contraindicaciones, éstas presentan una gran variabilidad en función del fármaco; las más frecuentes son alergia al fármaco, depresión severa del SNC, depresión de la médula ósea, coma y feocromocitoma.

ANTIPSICÓTICOS CLÁSICOS

Al igual que con el resto de los psicofármacos, es necesario asegurarse de que el enfermo se adhiere al tratamiento, ya que en general estos pacientes son reacios a tomar la medicación. En los ingresados tiene que ser la enfermera la que administre directamente el fármaco y en pacientes en régimen ambulante hay que responsabilizar a la familia. Por otro lado, como ya se ha expuesto, estos medicamentos son más eficaces sobre los síntomas positivos que sobre los negativos. En la Tabla 1 se recoge un listado de algunos de estos fármacos y su dosificación más usual.

Mecanismo de acción

Los antipsicóticos clásicos actúan bloqueando distintos tipos de receptores, lo que condiciona tanto el efecto terapéutico como los efectos secundarios; así, bloquean receptores dopaminérgicos postsinápticos tipo D2 y como resultado se produce el efecto antipsicótico y efectos extrapiramidales en función de la zona cerebral en la que se produce el bloqueo. También pueden bloquear receptores α-adrenérgicos (originando como efecto adverso hipotensión ortostática), receptores anticolinérgicos (produciendo sequedad de boca, atonía gastrointestinal, retención urinaria, etc.) y receptores histaminérgicos H_1 (provocando sedación, somnolencia, etc.).

Efectos secundarios

Los efectos adversos más frecuentes de los antipsicóticos típicos son:

- Efectos extrapiramidales (parkinsonismo, distonía aguda, acatisia, discinesia tardía, etc.), producidos fundamentalmente por los subgrupos de las fenotiazinas, butirofenonas y tioxantenos (Ver Tabla 2).

Tabla 1. Antipsicóticos clásicos o típicos

SUBGRUPOS	FÁRMACOS	DOSIS ORIENTATIVAS. VÍA ORAL (ADULTO)
Fenotiazinas	Clorpromazina Levomepromazina Perfenazina Periciazina Trifluoperazina	75-100 mg/día 25-50 mg/día 12 mg/día 15-30 mg/día 4-10 mg/día
Butirofenonas	Haloperidol	5-10 mg/día
Tioxantenos	Zuclopentixol	20-50 mg/día
Ortopramidas	Sulpirida Tiaprida	300-600 mg/día 150-300 mg/día
Otros	Loxapina Pimozida	20-50 mg/día 4-10 mg/día

Tabla 2. Principales efectos extrapiramidales producidos por antipsicóticos

EFECTO EXTRAPIRAMIDAL	INDICENCIA	DESAPARICIÓN AL SUSPENDER EL TRATAMIENTO	TRATAMIENTO CON ANTIPARKINSONIANOS	OTROS
Parkinsonismo	Alta	Sí, lentamente	Anticolinérgicos	—
Distonía aguda	Baja	Sí, rápidamente	Amantadina	Diazepam IV
Acatisia	Alta	Sí, en varios días	Anticolinérgicos	Benzodiacepinas Propanolol
Disquinesia tardía	Alta	Generalmente no	No	No existe tratamiento único eficaz

- Síndrome neuroléptico maligno, efecto adverso poco frecuente pero que puede ser mortal en el 15-20% de los casos. Se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, alteración de la conciencia y alteraciones respiratorias. En caso de producirse se debe suspender inmediatamente el tratamiento y puede ser necesario administrar agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) y relajantes musculares (dantroleno).
- Sedación (este efecto adverso puede ser útil en pacientes agitados o violentos y debe ser evitado en pacientes en los que interese una actividad diaria normal). Algunos de los fármacos que producen este efecto con mayor intensidad son clorpromazina, levomepromazina, perfenazina, tioridazina y zuclopentixol.
- Es necesario informar al enfermo del peligro que puede conllevar conducir vehículos o manejar maquinaria si está tomando este tipo de fármacos.
- Efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria y estreñimiento), producidos fundamentalmente por los fármacos del subgrupo de las fenotiazinas.
- Hipotensión ortostática. Se produce sobre todo cuando se administra el fármaco por vía parenteral y a dosis altas, debiendo tener especial precaución en pacientes ancianos.

Vía de administración

La vía de elección es la oral y la intramuscular es recomendable en pacientes agitados que necesitan una sedación rápida y en pacientes que se nieguen a ingerir el fármaco por vía oral.

Existen preparados inyectables de depósito (preparados depot) como el decanoato de zuclopentixol, perteneciente al subgrupo de los tioxantenos, el decanoato de flufenazina y el palmitato de pipotiazina, estos dos últimos del subgrupo de las fenotiazinas (Ver Tabla 3).

Los preparados depot son aconsejables, fundamentalmente, cuando hay una mala adherencia al tratamiento en pacientes esquizofrénicos crónicos. Estos preparados liberan lentamente el fármaco desde el punto de inyección intramuscular, consiguiendo un efecto sostenido durante varias semanas y, como ya se ha dicho, tienen especial interés en pacientes incapaces de ingerir regularmente la medicación por vía oral. No obstante, presentan el inconveniente de que no es posible la suspensión rápida del tratamiento en caso de aparición de efectos adversos graves; la primera dosis depot tiene que ser una pequeña dosis de prueba para comprobar la tolerancia al fármaco.

Los preparados de depósito, en general, se asocian con más efectos secundarios y, sobre todo al inicio del tratamiento, se pueden presentar episodios de distonías graves y una mayor incidencia de acatisia (imposibilidad para sentarse o permanecer sentados).

NUEVOS ANTIPSICÓTICOS

El primer fármaco introducido en terapéutica de este grupo fue la clozapina. En realidad no es un principio activo nuevo, pues se introdujo en los años sesenta, pero sus características especiales dieron origen al replanteamiento de las bases farmacológicas del tratamiento de la esquizofrenia por su atipicidad y fue el modelo para el desarrollo de nuevos antipsicóticos, como la olanzapina y la risperidona (Ver Tabla 4).

La clozapina actúa bloqueando débilmente los receptores D2 y tiene una gran variedad de afinidad sobre otros receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, histamínicos y muscarínicos. También posee una débil actividad bloqueante de receptores serotoninérgicos; este espectro farmacológico se traduce en una eficacia alta (30-50%) en pacientes que no responden al tratamiento con antipsicóticos clásicos. Por otro lado, este fármaco apenas produce efectos extrapiramidales, pero puede producir agranulocitosis (1-2%), por lo que es preciso que el paciente se someta a controles hematológicos periódicamente (especialmente las personas mayores de 60 años).

La clozapina se emplea en pacientes que no responden al tratamiento convencional con antipsicóticos clásicos y cuando estos últimos provocan efectos adversos intolerables (como efectos extrapiramidales severos). No obstante, su uso cada vez es menor por el riesgo de producir agranulocitosis y porque han ido surgiendo nuevos fármacos neurolépticos atípicos.

Previamente a su administración, hay que investigar en el paciente si existe enfermedad hematológica, epilepsia y enfermedad renal o hepática, estas dos últimas patologías obligan a administrar el fármaco a dosis bajas.

Tabla 3. Preparados farmacológicos antipsicóticos de depósito

PREPARADO	DOSIS ORIENTATIVAS (ADULTOS)	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN (SEMANAS)
Decanoato de zuclopentixol	200-400 mg	2-4
Decanoato de flufenazina	12,5-50 mg	2-4
Palmitato de pipotiazina	100 mg	4
Decanoato de haloperidol	50-200 mg	4

Tabla 4. Nuevos antipsicóticos

FÁRMACOS	DOSIS ORIENTATIVAS. VÍA ORAL (ADULTOS)
Clozapina	200-300 mg/día
Olanzapina	5-20 mg/día
Risperidona	2-10 mg/día
Quetiapina	150-750 mg/día
Siprasidona	20-80 mg/día
Aripiprazol	10-15 mg/día
Amisulprida	100-600 mg/día

La olanzapina tiene un perfil farmacológico de unión a receptores muy similar al de la clozapina, pero no produce alteraciones hemáticas y tiene efecto sedante en el 50% de los pacientes con dosis de 12-17 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes son somnolencia y aumento de peso.

La risperidona posee una acción muy selectiva sobre receptores dopaminérgicos D2 y sobre receptores de la serotonina 5-HT_2; tiene acción antipsicótica, tanto en fase aguda como crónica, y escasos efectos extrapiramidales con dosis entre 4 y 8 mg/día, aunque a dosis superiores pueden aparecer; tampoco produce efectos adversos hematológicos. Por tanto, tiene un buen perfil de seguridad y es efectivo en algunos pacientes resistentes al tratamiento con otros neurolépticos.

Se han comercializado nuevos fármacos pertenecientes a este grupo como quetiapina, ziprasidona, aripiprazol y amisulprida.

La quetiapina está relacionada químicamente con la clozapina y la olanzapina, tiene una alta afinidad para bloquear receptores de la serotonina ($5HT_2$) y moderada afinidad por receptores D1 y D2 dopaminérgicos. Quetiapina, ziprasidona y aripiprazol son eficaces frente a síntomas psicóticos negativos y positivos, tienen efectos extrapiramidales menos intensos que los clásicos pero mayor incidencia de efectos metabólicos.

La amisulprida es eficaz sobre síntomas negativos de la esquizofrenia, efectos extrapiramidales menos acusados que los antispicóticos clásicos, produce insomnio y ansiedad al principio del tratamiento y tiene mayor riesgo de efectos metabólicos.

RESUMEN

- Los fármacos antipsicóticos, además de ser eficaces en el tratamiento de las psicosis, pueden tener efecto antiemético, antivertiginoso y antihistamínico. Estos fármacos están indicados en el tratamiento de las psicosis como la esquizofrenia, el trastorno delirante paranoide, psicosis reactiva breve, trastorno esquizoafectivo, psicosis tóxicas, síntomas psicóticos en trastornos afectivos y trastornos neuropsiquiátricos.
- Existe relación entre niveles altos del neurotransmisor dopamina sobre el SNC y la esquizofrenia; de hecho los fármacos antipsicóticos actúan bloqueando los receptores del citado neurotransmisor. No obstante, el bloqueo de receptores dopaminérgicos es inmediato, mientras que el efecto antipsicótico puede tardar semanas en aparecer y algunos pacientes no reaccionan al tratamiento con este tipo de fármacos, por lo que se llegó a considerar que el bloqueo de receptores de la dopamina refleja un mecanismo común, pero no único, de los fármacos antipsicóticos. Así, parece ser que en el efecto antipsicótico puede influir también el bloqueo de receptores de la serotonina, como lo demuestra la efectividad de fármacos que han ido apareciendo con posterioridad.
- Los antipsicóticos se clasifican en típicos o clásicos y atípicos o nuevos antipsicóticos. Un antipsicótico atípico se caracteriza fundamentalmente por bloquear receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5-HT_2, y por tener efectos adversos extrapiramidales nulos o mínimos. Los antipsicóticos clásicos o típicos bloquean receptores dopaminérgicos y tienen una mayor incidencia de efectos extrapiramidales como efecto adverso. El tratamiento se suele iniciar con los fármacos clásicos y si el paciente no responde se recurre al tratamiento con los nuevos antipsicóticos, comenzando por risperidona u olanzapina.
- Los antipsicóticos clásicos o típicos pueden producir como efectos secundarios fundamentales efectos extrapiramidales (vigilar su posible aparición), sedación, somnolencia (aconsejar al paciente que no conduzca vehículos ni maneje maquinaria, sobre todo al inicio del tratamiento) e hipotensión ortostática (recomendar al enfermo que no realice movimientos bruscos). Probablemente, el subgrupo con una mayor incidencia de estos efectos adversos es el de las fenotiazinas.
- Los antipsicóticos atípicos ofrecen un perfil toxicológico más leve (p. ej.: apenas producen efectos extrapiramidales), no obstante, hay que tener especial precaución con uno de sus representantes, la clozapina ya que podría producir agranulocitosis; debido a esto y a la aparición de nuevos antispicóticos, cada vez se usa menos.
- Por último, y dado que estos pacientes suelen ser reacios a tomar la medicación, es muy importante establecer medidas adecuadas, administrando el fármaco la enfermera y, si el paciente es ambulante, implicando a la familia, para asegurar el cumplimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGOF; 1998.
- Escuela Andaluza de Salud Pública. Antipsicóticos atípicos: ¿ventajas frente a los convencionales? Boletín Terapéutico Andaluz. 2002; 18(4). Granada: CADIME; 2002.
- López Muñoz F, Álamo C. Historia de la neuropsicofarmacología. Madrid: Eurobook Universidad de Alcalá; 1998.
- Megías Lizancos F, Serrano Parra MD. Enfermería en psiquiatría y salud mental. Colección Enfermería S21. 2ª ed. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2009.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

11 Enfermedad de Alzheimer: tratamiento farmacológico

Piedad Pradillo García

Objetivos

- Conocer las principales características del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer (EA).
- Identificar los grupos de fármacos utilizados en el tratamiento de la EA.
- Describir las características farmacológicas de los fármacos administrados en la EA.
- Proporcionar los conocimientos necesarios para asumir las responsabilidades enfermeras en la administración de los fármacos antialzhéimer.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en la población anciana, ya que suele aparecer en la etapa final de la vida y, por tanto, el incremento en la prevalencia de esta patología va unido al progresivo envejecimiento de la población (Ver Imagen 1). No obstante, está claro que la EA no es una consecuencia inevitable y natural de la vejez, aunque a veces los síntomas iniciales sean considerados como parte del proceso normal del envejecimiento. La EA se caracteriza por la aparición de demencia o pérdida de las facultades mentales, trastornos conductuales y la incapacidad progresiva del paciente, siendo ya la décima causa de muerte en España.

La EA es una enfermedad cerebral degenerativa de etiología desconocida en la cual se produce una pérdida de neuronas, especialmente de aquéllas que liberan el neurotransmisor acetilcolina. Neuropatológicamente se caracteriza por la presencia de depósitos amiloides en el parénquima y pérdida de la función sináptica y neuronal. Estos cambios degenerativos repercuten, especialmente, sobre el sistema colinérgico alterando la actividad de la enzima acetilcolinesterasa, la captación de colina y la síntesis y liberación de acetilcolina, con una marcada reducción de los receptores conlinérgicos nicotínicos y ligera de los muscarínicos.

En los cerebros de los pacientes con EA, un péptido llamado ß-amiloide se acumula en áreas del cerebro donde las células nerviosas mueren masivamente, lo que lleva a la demencia progresiva. Actualmente, se está estudiando la función de la proteína precursora de amiloide, que da lugar a los agregados amiloideos anormales, ya que la muerte de células nerviosas en los pacientes de alzhéimer está relacionada con la acumulación de placas en el cerebro, formadas por ß-amiloide.

El ß-amiloide no es tóxico *per se,* sino que el sistema inmunológico interactúa con él para producir sustancias que son tóxicas para las células nerviosas. Los radicales libres también son producidos durante esta interacción, lo cual contribuye más a la destrucción de las células nerviosas, ya que durante esta enfermedad degenerativa las proteínas amiloides se acumulan en forma de fibrillas.

Las alteraciones descritas han conducido a la llamada hipótesis del déficit colinérgico de la EA. De acuerdo con esta hipótesis, la pérdida de grandes cantidades de neuronas colinérgicas resulta determinante en lo que se refiere a las dificultades de aprendizaje, la disfunción de la memoria y en otras alteraciones que sufren los pacientes. La acetilcolina es un importante neurotransmisor implicado en las funciones de memoria y las anomalías de la función colinérgica son un componente importante de las múltiples disfunciones en la neurotransmisión cerebral que se presentan en pacientes con EA. Un modo de tratar de reducir el impacto de estas disfunciones es disminuir la hidrólisis de acetilcolina inhibiendo la enzima principal encargada de su catabolismo, la acetilcolinesterasa.

Las características clínicas de la EA se consideran relacionadas con una disfunción colinérgica, debido a la disminución considerable en la síntesis de acetilcolina. La destrucción del nervio colinérgico parece ser causada por un aminoácido excitador: el glutamato.

Actualmente se dispone de varios niveles generales de intervención-investigación en la EA:

- Primer nivel: tratamiento sintomático, que incluye intervenciones no farmacológicas (cuidados, dieta, ejercicio, intervenciones psicosociales), y terapia farmacológica con medicamentos como antidepresivos, neurolépticos y ansiolíticos. Estas medidas son paliativas y han sido durante muchos años la piedra angular en el tratamiento de la EA.
- Segundo nivel: tratamiento farmacológico modulador del déficit colinérgico, usando los inhibidores de la Acetilcolinesterasa (IAC) actualmente disponibles.
- Tercer nivel: enlentecer la progresión de la enfermedad reduciendo la pérdida de células nerviosas con neuroprotectores potenciales.
- Cuarto nivel: modificación de la enfermedad mediante la intervención en los mecanismos básicos que conducen a la EA, utilizando modificadores del metabolismo amiloide.

Por último, es fundamental promover los cuidados enfermeros y el apoyo a la familia, como parte del tratamiento integral de esta enfermedad (Ver Imagen 2), así como que las personas que cuidan al paciente, ya sea durante unas horas o todo el día, conozcan sus propias limitaciones físicas y emocionales, y actúen consecuentemente, para que la carga física y psicológica sea más fácilmente soportable.

Imagen 1. La EA afecta a entre el 5% y el 10% de las personas mayores de 65 años

Imagen 2. La enfermera asesora al paciente con EA y su familia sobre el tratamiento farmacológico

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Como es sabido, no existe un tratamiento farmacológico eficaz para la EA. Las medidas terapéuticas se basaron, hasta no hace mucho, en administrar fármacos generales que trataban los trastornos psiquiátricos asociados a la enfermedad como depresión, ansiedad, agitación, insomnio o los trastornos del comportamiento. El tratamiento de estos síntomas hace que los pacientes se sientan más cómodos y facilita su cuidado por las personas que los atienden.

Actualmente, la investigación científica está condicionada por tres importantes limitaciones: el desconocimiento de la etiología, las dificultades de diagnóstico y la falta de criterios bien definidos de eficacia terapéutica. A pesar de todo el desarrollo de nuevos tratamientos para la EA, es un campo activo de investigación y en los últimos años se han ido incorporando nuevas estrategias farmacológicas encaminadas no sólo a paliar la sintomatología, sino también a retrasar, en la medida de lo posible, el desarrollo o la evolución de la enfermedad; no obstante, el tratamiento sigue siendo sintomático y paliativo, no curativo.

El tratamiento farmacológico de la EA tiene dos objetivos terapéuticos: por una parte, el tratamiento de los síntomas de la enfermedad y, por otra, retrasar el avance del deterioro cognitivo, es decir, de la función memoria-aprendizaje. Para este segundo objetivo, por el momento, no se ha encontrado una terapia realmente eficaz, habiéndose utilizado una gran variedad de fármacos, por ejemplo, nimodipino, dihidroergotoxina, selegilina, vitamina E y nootropos como el piracetam, entre otros, si bien, la mayoría de ellos han mostrado escasa o nula eficacia.

Como ya se ha dicho, la EA constituye un importante problema sociosanitario para el que se dispone de escasos recursos terapéuticos farmacológicos eficaces; no obstante, los IAC son los fármacos más estudiados y los únicos que han mostrado alguna eficacia. En los últimos años se han ido incorporando nuevas estrategias farmacológicas encaminadas a paliar, en la medida de lo posible, el avance de la enfermedad en el paciente. El progresivo conocimiento de los diferentes sistemas neurológicos, mecanismos de neurotransmisión y anomalías metabólicas de las proteínas amiloides relacionadas con la patogenia de la EA, está facilitando la búsqueda de nuevas estrategias efectivas.

El tratamiento de la EA sigue tres líneas básicas:

- Potenciar las facultades cognitivas que le restan al paciente.
- Retrasar la progresión de la enfermedad.
- Controlar la disfunción emocional.

En la Tabla 1 se muestran de forma resumida distintas estrategias en el tratamiento de la EA; por desgracia, actualmente, sólo hay dos grupos de fármacos con

indicación específica de esta patología: los que actúan sobre el sistema colinérgico (IAC: donepezilo, rivastigmina, edofronio, fisostigmina, neostigmina, piridostigmina, pilocarpina y galantamina) y los que actúan sobre el sistema glutaminérgico (antagonistas de los receptores NMDA: memantina). Debido a esto, en este capítulo únicamente se exponen detalladamente estos dos grupos de fármacos.

De los tratamientos mostrados en esta tabla tan sólo los sintomáticos han mostrado eficacia, mientras que el resto están aún en fase de investigación o incluso se trata de perspectivas de futuro como en el caso de los etiológicos. También aparecen posibles tratamientos, aún en investigación, cuyo objetivo es desarrollar terapias eficaces que permitan prevenir o retrasar el curso de la enfermedad. Si bien hasta ahora los mayores esfuerzos investigadores se han llevado a cabo en la línea de potenciar la función cognitiva a través de los mecanismos colinomiméticos, en la actualidad, se exploran otros mecanismos como los glutaminérgicos. Asimismo, el metabolismo del ß-amiloide constituye una diana terapéutica futura, así como el desarrollo de factores implicados en los procesos de regeneración, muerte y plasticidad neuronal.

Tabla 1. Tratamientos y estrategias en la EA

I. TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS

Sobre las alteraciones cognitivas

- Sobre el sistema colinérgico:
  - A nivel presináptico (colina, lecitina)
  - A nivel sináptico: IAC (donepezilo, rivastigmina, galantamina)*
  - Agonistas de los receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos (nicotina)
- Sobre el sistema glutaminérgico: memantina*

Sobre las alteraciones psiquiátricas

- Depresión: antidepresivos IMAO** e ISRS*** (trazodona, mianserina, paroxetina, fluoxetina)
- Alteraciones psicóticas: neurolépticos (haloperidol, tioridazina, risperidona, olanzapina)
- Ansiedad: benzodiacepinas (oxazepam, lorazepam) y buspirona
- Alteraciones de la actividad y otros trastornos: estabilizadores del estado de ánimo, ß-bloqueantes (propranolol), hipnóticos

II. TRATAMIENTO PREVENTIVO

Terapia hormonal sustitutiva

- Estrógenos

Antiinflamatorios

- Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE), inhibidores del COX-2

III. TRATAMIENTO DE LOS FACTORES ETIOPATOGÉNICOS

Lentificar el curso del proceso

- Modificación del estrés oxidativo (selegilina, vitamina E)
- Modificaciones de la deposición de amiloide
- Protección de la muerte neuronal: antagonistas del calcio (nimodipino)
- Uso de factores neurotróficos
- Modificación del componente
- Favorecer el metabolismo cerebral: piracetam
- Acción de los estrógenos

Actuaciones reparadoras

- Trasplantes
- Terapia génica

Modificada del Boletín Terapéutico Andaluz.

* Fármacos comercializados en España con indicación específica en el tratamiento de la EA en sus formas leves y moderadas.

** IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa.

*** ISRS: inhibidores de la recaptación de la serotonina.

FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA (IAC) O ANTICOLINESTERÁSICOS

Como se ha dicho, uno de los factores implicados en la etiología de la EA es una pérdida neuronal colinérgica y un déficit de acetilcolina. La acetilcolina es un neurotransmisor implicado en las funciones de memoria y las anomalías de la función colinérgica son un componente importante de las múltiples disfunciones en la neurotransmisión cerebral que se presentan en pacientes con EA. Para tratar de reducir el impacto de estas disfunciones hay que disminuir la hidrólisis de acetilcolina inhibiendo la enzima principal encargada de su catabolismo, la acetilcolinesterasa, lo que corrige el déficit colinérgico y pretende mejorar distintos trastornos, como los cognitivos, asociados a la EA.

Los IAC son los fármacos mejor estudiados y los únicos que han mostrado alguna eficacia, mejorando el déficit cognitivo y, en algunos casos, la alteración conductual. Actúan bloqueando la hidrólisis de la acetilcolina en la ventana sináptica, lo que aumenta su concentración y facilita la unión de dicho neurotransmisor a los receptores colinérgicos.

En España existen tres IAC indicados específicamente para el tratamiento sintomático de la EA en sus formas leves o moderadas: donepezilo, galantamina y rivastigmina, que serán descritos a continuación. Estos fármacos se diferencian entre sí, fundamentalmente, en el perfil de efectos adversos y la farmacocinética.

También se pueden emplear otros fármacos anticolinesterasicos como la fisostigmina, el edofronio, la neostigmina y la piridostigmina, aunque en sus indicaciones no conste el tratamiento de la EA.

La tacrina fue el primer IAC comercializado y se empleó mucho en la práctica clínica ya que, inicialmente, se consideró como una novedad en la terapéutica de la EA, pero su uso se fue restringiendo debido, fundamentalmente, a su corta vida media y a la aparición de hepatotoxicidad en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados. Por todo esto, la tacrina se encuentra actualmente en suspensión temporal de comercialización.

Donepezilo

El donepezilo induce una mejoría muy ligera de algunas manifestaciones en algunos pacientes con EA en fase

leve o moderada. Está indicado en el tratamiento sintomático de la demencia de tipo alzhéimer leve o moderada. Pertenece al grupo de los fármacos agonistas colinérgicos indirectos, inhibidores de la colinesterasa de tipo reversible y químicamente es un derivado piperidínico.

Comparado con la tacrina presenta algunas ventajas como una mayor selectividad sobre la acetilcolinesterasa en el ámbito cerebral, su administración en una sola dosis al día y el hecho de no presentar hepatotoxicidad, aunque se han notificado casos de disfunción hepática, debiendo suspender el tratamiento (no presenta efecto rebote) si ésta aparece.

No obstante, al inicio del tratamiento con donepezilo se pueden producir algunos efectos adversos que alteran la calidad de vida de los pacientes y que se verán más adelante.

La farmacocinética del donepezilo no se modifica significativamente por el sexo, edad o el hábito tabáquico. Se administra por vía oral, su biodisponibilidad es prácticamente del 100% y no se modifica con los alimentos. Su grado de unión a proteínas plasmáticas es del 95%, siendo metabolizado ampliamente en el hígado por el citocromo P-450, dando lugar entre otros, a 6-O-desmetildonepezilo (11% del total), con actividad farmacológica similar al donepezilo. Se elimina en un 57% con la orina, el 17% inalterado y un 14,5% por las heces. El donepezilo y sus metabolitos pueden permanecer en el organismo durante más de 10 días.

Mecanismo de acción
El donepezilo es un inhibidor central reversible y no competitivo de la acetilcolinesterasa, enzima encargada de la hidrólisis de la acetilcolina, lo que origina, al igual que en los otros fármacos del grupo, un incremento de los niveles de acetilcolina en diversas regiones cerebrales que, como se sabe, se encuentran disminuidos en la EA.

Su selectividad por acetilcolinesterasas, sobre todo en el ámbito del SNC e intestino, es muy elevada.

Dosificación
La dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 5 mg/24 h en una dosis por vía oral, con o sin comida, por la noche, inmediatamente antes de acostarse; en función de la respuesta clínica y toxicológica, la dosis podrá ser incrementada progresivamente hasta 10 mg/24 h, considerada como dosis diaria máxima. No hay evidencia de efecto rebote tras la suspensión del tratamiento. No es imprescindible ajustar la dosis en insuficiencia renal y hepática leve-moderada ni en ancianos.

La respuesta terapéutica al fármaco tendría que ser reevaluada de forma regular y, si no existe un beneficio terapéutico para el paciente, no se debe continuar con la administración de donepezilo.

En caso de sobredosificación se administrarán anticolinérgicos tipo atropina (una dosis inicial de 1-2 mg de atropina por vía intravenosa) si aparecen síntomas colinérgicos, caracterizados por náuseas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, atonía, parálisis muscular, que en casos intensos podría provocar la muerte por parada respiratoria.

Interacciones
La asociación de donepezilo con:

- Fármacos colinérgicos (betanecol, etc.) provoca riesgo de toxicidad aditiva.
- El fármaco relajante muscular suxametonio puede causar un aumento de los efectos relajantes musculares.
- Ketoconazol, quinidina y cimetidina pueden producir inhibición del metabolismo hepático del donepezilo.
- Rifampicin, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o alcohol pueden originar una reducción de los niveles plasmáticos de donepezilo.

Efectos secundarios
Los descritos más frecuentemente son náuseas, vómitos, diarrea e insomnio. Esquemáticamente:

- Alteraciones digestivas, ocasionalmente: náuseas y/o vómitos, diarrea o estreñimiento, distensión abdominal y anorexia. Estos efectos dosis-dependientes suelen remitir con el tratamiento continuado.
- Alteraciones genitourinarias, esporádicamente, como por ejemplo, incontinencia urinaria.
- Alteraciones neurológicas, aisladamente: fatiga, insomnio. Con menor frecuencia, cefalea, vértigos, debilidad, somnolencia, agitación.
- Alteraciones osteomusculares, ocasionalmente: mialgia, artralgia.
- Alteraciones cardiovasculares, raramente, como bradicardia, bloqueo sinoauricular y auriculoventricular.
- Alteraciones sanguíneas, extrañamente: anemia, trombocitopenia y eosinofilia.

Contraindicaciones y precauciones
El donepezilo está contraindicado en pacientes con alergia conocida al fármaco y de forma general a derivados de la piperidina.

En cuanto a las precauciones, hay que tener cuidado en pacientes con:

- Alteraciones cardiovasculares (alteraciones de la conducción supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular, por el riesgo de agravamiento debido a efectos vagolíticos, como bradicardia).
- Alteraciones gastrointestinales: úlcera péptica o duodenal y en pacientes tratados con AINE, aunque hasta ahora no se ha demostrado un incremento de úlceras o hemorragias gástricas.
- Anestesia, por el posible aumento de la relajación muscular, como el tipo de efecto de la succinilcolina durante la anestesia.
- Asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por el posible agravamiento debido a los efectos colinomiméticos del donepezilo.
- Epilepsia, debido al potencial riesgo de convulsiones.

- Hipertrofia prostática o uropatía obstructiva, ya que los colinomiméticos pueden causar la obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

Rivastigmina

La rivastigmina, igual que el donepezilo, induce una mejoría muy ligera de algunas manifestaciones en algunos pacientes con EA en fase leve o moderada. Por tanto, está indicada en el tratamiento sintomático de la EA en sus formas leves o moderadas. Como el resto de los fármacos del grupo es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa con selectividad cerebral (inhibición cuatro veces mayor en el SNC que en los tejidos periféricos) y con una, relativamente, larga duración de acción.

Químicamente, la rivastigmina pertenece al grupo de los carbamatos anticolinesterásicos; presenta una larga duración de efecto, aunque inferior que la del donepezilo, y ausencia de hepatotoxicidad.

Parece ser que aumenta (50%) la fase de sueño REM, lo que es beneficioso, ya que la reducción del sueño REM está típicamente asociada con la disfunción cognitiva.

Los efectos adversos de la rivastigmina son de tipo colinérgico y, al igual que con el donepezilo, no han aparecido efectos hepatotóxicos por el momento. Debido a la incidencia de náuseas y vómitos se requiere de mayor tiempo (4-12 semanas) para ajustar la dosis que con el donepezilo.

Comparada con el donepezilo, que necesita sólo una dosis diaria, la rivastigmina tiene el inconveniente de precisar dos (o tres, si la incidencia de los efectos digestivos es suficientemente alta), pero tiene la ventaja de no interaccionar con fármacos de amplio uso como, por ejemplo, la cimetidina, lo que sí ocurre con el donepezilo.

La rivastigmina se administra por vía oral con el desayuno y la cena, debiendo ingerir las cápsulas enteras.

Mecanismo de acción

La rivastigmina es un fármaco colinérgico, inhibidor de la acetilcolinesterasa de tipo carbamato. Como ya se ha visto, la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa facilita la transmisión colinérgica al incrementar los niveles de acetilcolina en diversas regiones cerebrales dañadas por la EA.

Dosificación

Se administra por vía oral; la dosis inicial es de 1,5 mg/12 h que se podrá aumentar, en función de la tolerancia al fármaco, a 3 mg/12 h, 4,5 mg/12 h y 6 mg/12 h a intervalos de dos semanas, como mínimo, de tratamiento.

En caso de reacciones adversas (náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida del apetito) o disminución de peso, se podrían omitir una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, se reducirá la dosis diaria, temporalmente, a la dosis anterior bien tolerada.

En cuanto a la dosis de mantenimiento, se suele situar entre 3-6 mg/12 h (para alcanzar el máximo beneficio terapéutico los pacientes deberán mantenerse en su dosis máxima bien tolerada). La dosis máxima es de 6 mg/12 h.

En pacientes con insuficiencia hepática o renal se suele controlar, cuidadosamente, la dosificación para ajustarse a la tolerancia individual.

El tratamiento tendría que continuar mientras exista beneficio terapéutico, que deberá evaluarse periódicamente, especialmente, en pacientes con dosis menores a 3 mg/12 h, siendo necesario considerar la interrupción del tratamiento cuando no haya evidencia de efecto terapéutico.

En caso de sobredosis, como en el resto de los fármacos del grupo, pueden aparecer crisis colinérgicas, caracterizadas por náuseas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, atonía, parálisis muscular, que en casos intensos puede provocar la muerte por parada respiratoria. Como antídoto pueden usarse fármacos anticolinérgicos. Específicamente, se recomienda una dosis inicial de 1-2 mg de atropina, vía intravenosa, con ajuste posterior de la dosis, en función de la respuesta clínica del intoxicado.

Interacciones

La asociación de rivastigmina con:

- Fármacos colinérgicos (betanecol, etc.) presenta riesgo de toxicidad aditiva.
- Suxametonio, puede producir un aumento de los efectos relajantes musculares.

Efectos secundarios

Sus principales efectos adversos son de carácter gastrointestinal, neurológico y psiquiátrico: náuseas y vómitos, vértigo, diarrea, dolor abdominal y anorexia; prácticamente, los mismos que con donepezilo. Esquemáticamente:

- Alteraciones digestivas, aisladamente: náuseas y/o vómitos, diarrea o estreñimiento, distensión abdominal y anorexia. Estos efectos dosis-dependientes suelen remitir con el tratamiento continuado.
- Alteraciones genitourinarias, ocasionalmente, como por ejemplo, incontinencia urinaria.
- Alteraciones neurológicas, esporádicamente: fatiga, insomnio. Con menor frecuencia, cefalea, vértigos, debilidad, somnolencia, agitación.
- Alteraciones osteomusculares, extrañamente: mialgia, artralgia.
- Alteraciones cardiovasculares, raramente, como bradicardia, bloqueo sinoauricular y auriculoventricular.
- Alteraciones sanguíneas, raramente: anemia, trombocitopenia y eosinofilia.

Contraindicaciones y precauciones
La rivastigmina está contraindicada en pacientes con alergia al fármaco.

En cuanto a las precauciones, es necesario tener cuidado en pacientes con:

- Alteraciones cardiovasculares (alteraciones de la conducción supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular, por el riesgo de agravamiento debido a efectos vagolíticos, como bradicardia).
- Alteraciones gastrointestinales: úlcera péptica o duodenal y en pacientes tratados con AINE, aunque hasta ahora no se ha demostrado un incremento de úlceras o hemorragias gástricas.
- Anestesia, por el posible aumento de la relajación muscular, tipo el efecto de la succinilcolina durante la anestesia.
- Asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por el posible agravamiento debido a los efectos colinomiméticos de la rivastigmina.
- Epilepsia, debido al potencial riesgo de convulsiones.
- Hipertrofia prostática o uropatía obstructiva, ya que los colinomiméticos pueden causar la obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

Galantamina

La galantamina, igual que los fármacos anteriores, induce una mejoría muy ligera de algunas manifestaciones en algunos pacientes con EA en fase leve o moderada. Está indicada en el tratamiento sintomático de la demencia de tipo alzhéimer leve o moderadamente grave; químicamente, es una amina inhibidora competitiva y reversible de la acetilcolinesterasa. Además de esta acción, estimula directamente los receptores nicotínicos cerebrales.

Se administra por vía oral y su absorción es rápida, con un tiempo máximo aproximado de una hora, tanto con los comprimidos como con la solución oral. La biodisponibilidad absoluta de la galantamina es elevada.

La presencia de alimentos retrasa la velocidad de absorción y la unión a proteínas plasmáticas es baja (18%). En cuanto al metabolismo, hasta un 75% de la galantamina se elimina metabolizada y se producen metabolitos activos (norgalantamina, O-desmetilgalantamina y O-desmetil-norgalantamina). Estudios *in vitro* indican que la potencia inhibitoria de la galantamina en las principales formas del citocromo P-450 humano es muy baja.

En cuanto a su eliminación, entre el 18-22% de la dosis se excreta en la orina en forma de galantamina sin modificar en 24 horas.

Existen distintas variaciones farmacocinéticas en función de diversos factores, como, por ejemplo:

- Sexo: el aclaramiento en las mujeres es un 20% más bajo en comparación con los hombres.
- Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática moderada la semivida de la galantamina presenta un aumento aproximado del 30%.
- Los datos de ensayos clínicos indican que las concentraciones plasmáticas de galantamina en pacientes con EA son un 30-40% más elevadas que en sujetos jóvenes sanos.

Dosificación
Se administra por vía oral, comenzando con una dosis de inicio de 4 mg/12 h durante cuatro semanas y una dosis de mantenimiento de 8 mg/12 h, durante cuatro semanas como mínimo. Se considerará de forma individual, en función de la respuesta y de la toxicidad, la posibilidad de un aumento de la dosis de mantenimiento a 12 mg/12 h, tanto tiempo como se considere beneficioso para el paciente.

Es necesario considerar una reducción de la dosis a 8 mg/12 h en aquellos pacientes que no muestren un aumento de la respuesta o no toleren una dosis de 24 mg/día. El beneficio clínico debe evaluarse de forma regular y considerar la interrupción del tratamiento cuando ya no existan evidencias de efecto terapéutico.

La galantamina tiene la ventaja de no producir efecto rebote tras la interrupción brusca del tratamiento, por ejemplo, en la preparación para la cirugía.

En pacientes con deterioro moderado de la función hepática, es necesario comenzar la administración con 4 mg una vez al día, tomados preferentemente por la mañana, durante una semana como mínimo. A continuación, tienen que seguir con 4 mg, dos veces al día, durante al menos cuatro semanas; en estos pacientes, las dosis diarias no deben superar los 8 mg dos veces al día. En pacientes con insuficiencia hepática leve no es necesario realizar ajustes de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave, como se verá posteriormente, está contraindicada la administración de galantamina.

El fármaco se administra por vía oral en dos tomas diarias, durante el desayuno y la cena. Hay que recomendar al paciente ingerir la galantamina con alimentos para reducir al mínimo los efectos secundarios gastrointestinales de tipo colinérgico.

En casos de sobredosis se supone que los signos y síntomas serán similares a los de la sobredosis de otros parasimpaticomiméticos. Estos efectos influyen por lo general en el SNC, el SNP y la unión neuromuscular. Además de la debilidad muscular, pueden desarrollarse signos de una crisis colinérgica: náuseas, vómitos, espasmos gastrointestinales, salivación, lagrimeo, incontinencia urinaria y fecal, sudoración, bradicardia, hipotensión, colapso y convulsiones. La debilidad muscular intensa, junto a la hipersecreción traqueal y al broncospasmo, puede poner en peligro la vía respiratoria.

El tratamiento en casos graves se efectúa con fármacos anticolinérgicos, como atropina, recomendándose como

con el resto de los fármacos de grupo una dosis inicial de 0,5 a 1,0 mg por vía intravenosa, basándose las dosis posteriores en la respuesta clínica.

Interacciones

La administración de galantamina conjuntamente con:

- Fármacos anticolinérgicos (atropina, etc.) antagoniza el efecto de estos.
- Digoxina o ß-bloqueantes puede producir un posible efecto aditivo sobre la reducción de la frecuencia cardiaca.
- Succinilcolina puede incrementar la relajación muscular durante la anestesia.
- Paroxetina, ketoconazol o eritromicina tienen la capacidad de provocar un aumento de la biodisponibilidad de la galantamina. Por lo tanto, durante el inicio del tratamiento con estos inhibidores enzimáticos los pacientes pueden experimentar un aumento de la incidencia de los efectos secundarios colinérgicos, principalmente náuseas y vómitos. En estas circunstancias, se considerará, basándose en la tolerabilidad, una reducción de la dosis de la galantamina.

Efectos secundarios

Los efectos adversos son, fundamentalmente, gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, anorexia) y tienden a disminuir conforme se prolonga el tratamiento. Una pérdida de peso mayor del 10% aparece, sobre todo, en pacientes con sobrepeso. Los más frecuentes (incidencia 5% y doble frecuencia que con placebo) son:

- Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, anorexia. Parece ser que las mujeres son más sensibles a las náuseas, los vómitos y la anorexia. Las náuseas y los vómitos son los acontecimientos adversos más frecuentes, pero la duración es inferior a una semana la mayoría de las veces, pudiendo ser útil en estos casos la administración de fármacos antieméticos.
- Alteraciones del SNC, como fatiga, mareos, cefalea y somnolencia.
- Alteraciones metabólicas: disminución de peso.
- Alteraciones cardiovasculares, síncope y bradicardia intensa.
- Otras alteraciones: rinitis e infecciones de las vías urinarias.

Por último, la galantamina puede provocar mareos y somnolencia, lo que podría afectar a la capacidad para conducir o utilizar maquinaria, especialmente, durante las primeras semanas de tratamiento.

Contraindicaciones y precauciones

La galantamina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave, así como en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. Es necesario tener una precaución especial en pacientes con:

- Pérdida de peso (vigilar el peso de los pacientes durante el tratamiento).
- Enfermedades cardiovasculares, ya que, debido a su actividad farmacológica, los parasimpaticomiméticos pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardiaca, como, por ejemplo, bradicardia. Los posibles efectos de esta acción son especialmente importantes en pacientes con alteraciones de la conducción cardiaca supraventricular o que estén en tratamiento con fármacos que reducen significativamente la frecuencia cardiaca, como digoxina y ß-bloqueantes.
- Enfermedades gastrointestinales, como úlcera péptica o historial de enfermedad ulcerosa o predisposición a padecer esta enfermedad. No se recomienda el uso de galantamina en pacientes convalecientes de cirugía gastrointestinal.
- Enfermedades neurológicas, ya que se cree que los parasimpaticomiméticos pueden llegar a provocar convulsiones generalizadas.
- Enfermedades pulmonares, como asma o enfermedad obstructiva crónica.
- Alteraciones genitourinarias. No es recomendable la administración de galantamina en pacientes con retención urinaria.

FÁRMACOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES NMDA

Los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato se encuentran implicados en la transmisión glutaminérgica. El sistema del glutamato es excitador y parece ser que está implicado en los trastornos de conducta y otras alteraciones propias de la EA. Es posible que la asociación de memantina (único antagonista de receptores NMDA comercializado) con IAC, como el donepezilo, sean en un futuro una alternativa eficaz en el tratamiento de la EA leve y moderada, e incluso en la EA avanzada.

Memantina

La memantina es capaz de mejorar, ligeramente, algunas manifestaciones de la EA y normalmente es bien tolerada por los pacientes. Está relacionada químicamente con el fármaco antiparkinsoniano amantadita y ha sido el último fármaco introducido en el tratamiento de la EA moderada o grave. Química y farmacológicamente es distinto de sus predecesores, los IAC, presentando un mecanismo de acción novedoso que puede facilitar la comprensión de los mecanismos cerebrales implicados en la EA y en otros trastornos mentales, introduciéndose en el campo de la neuroprotección.

Actúa antagonizando los receptores NMDA, mecanismo que será explicado posteriormente y parece ser que la memantina mejora levemente las funciones cognitivas en los pacientes con EA y mejora la función cerebral, incrementando la actividad funcional de los pacientes incluso en estadios medios y avanzados de la enfermedad.

La memantina se administra por vía oral y presenta una elevada biodisponibilidad, no existiendo indicios de la influencia de los alimentos en su absorción. Alrededor del 45% de memantina circula unida a proteínas plasmáticas. En cuanto al metabolismo, el 80% de la memantina en suero aparece sin metabolizar. Los principales metabolitos en humanos son N-3,5-dimetilgludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano, no presentando ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista de NMDA y no se ha detectado *in vitro* ningún metabolismo catalizado por el sistema del citocromo P-450.

La memantina se elimina, fundamentalmente, por vía renal (75-90%); la eliminación renal de memantina en orina alcalina puede verse reducida. Hay que tener en cuenta que la alcalinización de la orina se puede producir por cambios dietéticos drásticos, por ejemplo, al pasar de una dieta carnívora a una vegetariana o por una ingesta masiva de neutralizantes gástricos.

La farmacocinética de la memantina puede verse modificada por distintos factores como, por ejemplo, la edad, ya que en ancianos, tanto con función renal normal como reducida, existe una correlación significativa entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento renal total de memantina. Es necesario aconsejar al paciente que no modifique sus hábitos alimenticios, ni use sustancias alcalinizantes o acidificantes, puesto que pueden modificar la eliminación de la memantina. De hecho, es necesario controlar el pH urinario y todas aquellas situaciones que puedan producir un cambio drástico del mismo, porque, como se ha dicho, la modificación del pH puede dar lugar a cambios en la eliminación de la memantina.

Mecanismo de acción

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, implicados en la transmisión glutaminérgica, cuya acción principal es proteger a las neuronas frente a la citotoxicidad mediada por glutamato.

Los receptores NMDA participan en los circuitos de memoria y aprendizaje, y están asociados a un canal iónico, por lo que al ser estimulados por el glutamato se produce una salida de potasio, con una entrada de sodio y calcio. Este canal se encuentra en estado de reposo bloqueado por magnesio, pero al ser estimulado por la despolarización de la membrana postsináptica, el magnesio es desplazado y se permite la unión de pequeñas cantidades de glutamato, dando lugar a una señal de aprendizaje. El magnesio actúa como un atenuador de información residual despreciable.

En la EA existe una gran estimulación glutaminérgica. El magnesio se libera del receptor NMDA y se pierde la capacidad para discriminar las señales residuales de señales de aprendizaje, lo que origina los síntomas de la demencia. Además, la entrada masiva de calcio puede dar lugar a una destrucción neuronal, por lo que el bloqueo del receptor NMDA consigue evitar la entrada masiva de calcio en la neurona postsináptica y de ese modo produce neuroprotección. La memantina ocupa el lugar del magnesio, impidiendo la entrada masiva de calcio en la neurona y protegiéndola así de la degeneración. También, al presentar una afinidad moderada y voltaje dependiente, permite que el receptor sea estimulado en condiciones fisiológicas, permitiendo el aprendizaje neuronal y la memoria. En el ámbito clínico, este mecanismo se traduce en una mejora global de la agitación, de la ansiedad y, en general, de parte de los fenómenos psiquiátricos que acompañan a la EA, mejorando sintomáticamente el déficit cognitivo de las fases avanzadas de la EA.

Dosificación

Como ya se ha dicho se administra por vía oral a una dosis diaria máxima de 20 mg al día. Los comprimidos se pueden administrar con o sin alimentos.

Con el fin de disminuir el riesgo de sufrir efectos adversos, la dosis de mantenimiento en adultos y mayores de 65 años se consigue aumentando 5 mg por semana durante las tres primeras semanas de la siguiente forma:

- Inicialmente, 5 mg/24 h por la mañana, durante la primera semana.
- En la segunda semana, se recomienda 5 mg/12 h.
- En la tercera semana, se recomienda 15 mg al día (10 mg por la mañana y 5 mg por la tarde).
- A partir de la cuarta semana, se puede continuar con el tratamiento a la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg/12 h.

Por otro lado, en pacientes con insuficiencia renal moderada, es necesario reducir la dosis diaria a 10 mg al día. En insuficiencia renal grave, no se suele administrar memantina.

La sobredosificación parece ser que afecta, fundamentalmente, al SNC, con aparición de agitación, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsibilidad, somnolencia, estupor e inconsciencia. El tratamiento de la sobredosis tiene que ser sintomático.

Interacciones

Teóricamente, y de acuerdo a sus efectos farmacológicos, la memantina asociada a fármacos como:

- L-dopa, agonistas dopaminérgicos y anticolinérgicos: puede ocasionar un aumento de la acción y/o toxicidad.
- Antiespasmódicos, como baclofeno o dantroleno puede provocar una modificación de los efectos de la memantina y hacer necesario un ajuste de la dosis.
- Barbitúricos o neurolépticos: puede producir una reducción de los efectos de estos fármacos.
- Amantadina, puede conllevar riesgo de psicosis; esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano.
- Cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, principios activos que emplean el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, pueden producir una interacción con ésta y un riesgo potencial de niveles plasmáticos aumentados.

- Hidroclorotiazida, puede provocar una reducción de la excreción de esta última.

Efectos secundarios

Las reacciones adversas frecuentes y más habituales que con placebo son las de tipo neurológico/psicológico como: alucinaciones, confusión, vértigo, cefalea y fatiga. Las reacciones adversas son poco frecuentes, menos del 1% y más frecuentes que con placebo son:

- Alteraciones digestivas: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, hipersalivación o sequedad de boca.
- Alteraciones neurológicas/psicológicas: ansiedad.
- Alteraciones osteomusculares: hipertonía muscular.
- Alteraciones cardiovasculares: taquicardia.
- Alteraciones oculares: visión borrosa.
- Alteraciones genitourinarias: cistitis.

La memantina puede afectar sustancialmente a la capacidad para conducir y/o manejar maquinaria, por lo que hay que evitar manejar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta tener la certeza razonable de que el tratamiento farmacológico no tiene efectos adversos.

Contraindicaciones y precauciones

La memantina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad. Es necesario tener precaución especial en pacientes con:

- Insuficiencia renal grave, ya que teóricamente se puede producir una acumulación de memantina.
- Epilepsia, infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca o hipertensión arterial no controlada.

Además, la administración conjunta con otros principios activos antagonistas del receptor NMDA (amantadina, ketamina o dextrometorfano) puede dar lugar a un aumento de las reacciones adversas debido a que el receptor NMDA participa en el mecanismo de acción de estos fármacos.

RESUMEN

- La EA está siendo objeto de una gran atención científica y social debido al aumento de su incidencia y a los elevados costes económicos y personales que conlleva.
- En la actualidad, no existe ningún fármaco capaz de curar la enfermedad y, por ello, el tratamiento farmacológico es paliativo, sintomático. No obstante, se están haciendo grandes esfuerzos por encontrar ese posible fármaco o la asociación de varios de ellos capaces de detener, al menos, la progresión de la enfermedad. En España sólo están comercializados como antialzhéimer fármacos pertenecientes a dos grupos: los IAC y los antagonistas de receptores NMDA.
- Los IAC son utilizados con la indicación de tratamiento sintomático de la demencia tipo alzhéimer en su forma leve o moderada. Actúan aumentando la concentración del neurotransmisor acetilcolina en el ámbito cerebral.
- Los IAC son los fármacos que primero se han usado y los mejor estudiados. En este grupo se encuentran el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina. Las diferencias entre ellos son, fundamentalmente, de tipo farmacocinético, prefiriendo aquellos cuya administración sea más cómoda y, por tanto, más fácil de cumplir, como es el caso del donepezilo, que se administra en una dosis única al día.
- Otro factor muy importante a la hora de administrar un fármaco IAC es la toxicidad, factor que ha influido mucho en la suspensión temporal de comercialización del primer fármaco comercializado con indicación especifica en la EA: la tacrina, debido a su hepatotoxicidad.
- El único fármaco incluido dentro del grupo de los antagonistas de los receptores NMDA es la memantina, comercializada en España a principios del año 2003. Su empleo, solo o asociado a un IAC, ha abierto nuevas expectativas en el tratamiento de la EA.
- La enfermera tiene que estar preparada para responder activamente a los problemas de tipo farmacológico que vayan surgiendo y, además, servir de apoyo a los familiares que conviven con estos pacientes. En la introducción de este capítulo se describen las características generales de la enfermedad, diagnóstico y otros tratamientos iguales o más importantes que el farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

- CADIME. Actualización del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. Boletín Terapéutico Andaluz 1999; 15(4).
- Calvo Romero JM, Lima Rodríguez EM. Tratamiento farmacológico de los déficits cognitivos de la enfermedad de Alzheimer. Med General 2000; 26:653-660.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. [En línea]. URL disponible en: http://www.pfarmals.portalfarma.com
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Evolución de los nuevos medicamentos comercializados en España (1980-2004). [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008].URL disponible en: http://www.correofarmaceutico.com/documentos/18075_medicamentos.pdf
- García López MV, Toronjo A, Rodríguez Ponce C. Enfermería del anciano. Colección Enfermería S21. 2ª ed. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2009.
- López-Pousa S, Lombardía C. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa. Neurología 1999; 14:180-8.
- Megías-Lizancos LF, Serrano Parra MD. Enfermería en psiquiatría y salud mental. Colección Enfermería S21. 2ª ed. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2009.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

12 Fármacos antiepilépticos

Tomás Sebastián Viana

Objetivos

- Identificar las principales características de la enfermedad.
- Conocer los fármacos más empleados en el tratamiento de la epilepsia y sus principales características farmacológicas.
- Aprender los efectos adversos más frecuentes de los fármacos antiepilépticos.
- Contribuir al uso correcto de estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

El diccionario de la epilepsia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como: "*Afección crónica producida por diferentes etiologías caracterizada por la repetición de crisis debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epiléptica) asociadas eventualmente a síntomas clínicos o paraclínicos*". La comisión de epidemiología y pronóstico de la liga internacional de la epilepsia (ILAE) la define como: "*Condición caracterizada por crisis epilépticas recurrentes (dos o más) no provocadas por alguna causa inmediata identificable*".

En cuanto a la crisis epiléptica, la *International League Against Epilepsy* (ILAE) la define como: "*Manifestación clínica presumiblemente originada por una descarga excesiva de neuronas a nivel cerebral. Ésta consiste en fenómenos anormales bruscos y transitorios que incluyen alteraciones de la conciencia motora, sensorial, autonómica, psicológica, que son percibidos por el paciente o un observador*", mientras que la OMS la define como "*crisis cerebral consecuencia de una descarga neuronal excesiva*". Una crisis epiléptica aislada no constituye una epilepsia.

Las crisis epilépticas pueden ser parciales cuando afectan a un área determinada del cerebro, generalizadas cuando afectan a ambos hemisferios, simples cuando no hay pérdida de conciencia y complejas cuando se altera el nivel de conciencia.

La clasificación general de las crisis epilépticas realizadas por la ILAE está reflejada en la Tabla 1, persistiendo aún la denominación de gran mal para las crisis generalizadas tónico-clónicas y de pequeño mal para las crisis generalizadas de ausencia.

Tabla 1. Clasificación internacional de crisis epilépticas

I. Crisis parciales (focales o locales)	• Crisis simples • Crisis complejas • Crisis parciales con generalización ulterior
II. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)	• Ausencias • Crisis mioclónicas • Crisis tónicas • Crisis tónico-clónicas • Crisis atónicas

Las causas de la epilepsia varían en función de la edad. Entre las diferentes etiologías se pueden mencionar:

- La herencia: aunque la epilepsia no es hereditaria, salvo en el caso de enfermedades neurológicas hereditarias como la esclerosis tuberosa, sí parece que existe un factor genético entendido como una predisposición a presentar crisis comiciales.
- Problemas congénitos: tanto malformaciones como alteraciones del metabolismo.
- Anoxia cerebral: tanto por sufrimiento fetal, como por convulsión febril y enfermedad cerebrovascular.
- Traumatismos craneales que produzcan lesión cerebral.
- Tumores cerebrales.
- Enfermedades infecciosas: meningitis, abscesos, etc.
- Enfermedades degenerativas neurológicas.
- Trastornos metabólicos: hipoglucemia, hipocalcemia, etc.
- Consumo de alcohol y/o otras drogas.
- Tóxicos como el plomo, el mercurio, etc.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPILEPSIA

El pilar fundamental del tratamiento de la epilepsia son los fármacos, ya que estos consiguen el control de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. Existen también otras alternativas para las epilepsias resistentes como la cirugía del foco epileptógeno.

Los fármacos antiepilépticos son un grupo heterogéneo, difieren entre sí en estructura química, características farmacológicas e indicaciones, de sustancias con mecanismo de acción diferente y no bien conocido.

Generalmente, el tratamiento se inicia al producirse más de una crisis. Cuando tiene lugar una crisis, se estima que la probabilidad de que se repita está alrededor del 30-50%, de ahí que, y debido a la toxicidad de

estos fármacos, no se recomiende el inicio del tratamiento farmacológico si sólo ha habido una.

Cuando se produce la segunda crisis, la posibilidad de que vuelva a repetirse aumenta al 65%. El tratamiento suele ser con monoterapia, pues la politerapia no parece que aumente la efectividad del tratamiento y, sin embargo, sí aumenta en general la toxicidad al combinarse los fármacos. Por tanto, se suele iniciar con un fármaco y si no se consigue controlar las crisis se sustituye por otro, utilizándose sólo en ocasiones concretas la politerapia.

Se pueden distinguir tres grupos de fármacos: los de primera generación, entre los que estaría la fenitoína y el fenobarbital; de segunda generación, entre los que se encontraría la cabamazepina, el ácido valproico y las benzodiacepinas; y los nuevos fármacos antiepilépticos, como la vigabatrina, la lamotrigina, la gabapentina, el topiramato, etc. Estos últimos parece que no aportan mejoras sustanciales en la efectividad del tratamiento con respecto a los fármacos anteriores, lo que sí parece es que tienen menos efectos adversos y menos riesgo de producir interacciones, con lo cual es más factible usarlos en politerapia.

En la Tabla 2 se detallan las dosis habituales de mantenimiento y las dosis máximas de estos fármacos por vía oral, y en la Tabla 3 se encuentran las recomendaciones de la Sociedad Catalana de Neurología en el tratamiento de los distintos tipos de epilepsia. A continuación, se describen los fármacos más habituales en el tratamiento de la epilepsia.

Fenitoína o difenilhidantoína

Actúa inhibiendo la propagación de la actividad eléctrica desde el foco epileptógeno al resto del cerebro; esto es debido, fundamentalmente, a que produce un bloqueo de los canales del sodio a nivel celular.

Es un fármaco muy experimentado, de eficacia semejante a la carbamazepina y con un estrecho margen terapéutico, por lo que es necesario controlar sus niveles plasmáticos.

Las indicaciones principales de la fenitoína son: crisis tónico-clónicas generalizadas, estado epiléptico, crisis parciales (simples y complejas) y profilaxis, y tratamiento de convulsiones en neurocirugía. La fenitoína también tiene efecto antiarrítmico.

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad, en gestación, lactancia y en caso de bloqueo cardiaco.

Efectos secundarios
La administración de este fármaco puede producir como efectos secundarios más frecuentes: mareo, nistagmus, ataxia, insomnio, vómitos, náuseas y estreñimiento.

También son habituales las alteraciones hematológicas como trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis y pancitopenia. Así mismo, y si el tratamiento es prolongado, puede originar hiperplasia gingival, por lo que es conveniente recomendarle al paciente una adecuada higiene oral.

Tabla 2. Principales antiepilépticos: dosis habituales y máximas (adultos, vía oral)

ANTIEPILÉPTICOS	DOSIS DE MANTENIMIENTO (mg/día)	DOSIS MÁXIMA DIARIA (mg)
Fenitoína	300 (en dos o tres tomas)	600
Fenobarbital	150-300 (se recomienda realizar la administración al acostarse para reducir la incidencia de somnolencia diurna)	300
Carbamazepina	800 (en dos o tres tomas)	1.800
Etosuximida	500-1.000 (en una o dos tomas)	2.000
Ácido valproico	1.500-2.000 (en dos o tres tomas)	3.000
Clonacepam	4-8 (en dos o tres tomas)	6
Clobazam	20-40 (en tres tomas)	60
Lamotrigina	100-250 (en una o dos tomas)	1.000
Vigabatrina	2.000-4.000 (en dos tomas)	6.000
Gabapentina	1.800-2.400 (en dos o tres tomas)	3.600
Tiagabina	15-30 (en tres tomas)	50
Topiramato	200-400 (en dos tomas)	1.600

Tabla 3. Antiepilépticos de elección según el tipo de epilepsia

	1ª ELECCIÓN (*)	2ª ELECCIÓN (**)	CONTRAINDICADOS
Crisis parciales	• Ácido valproico • Carbamacepina • Fenitoína • Gabapentina • Lamotrigina • Oxcarbacepina • Topiramato	• Clobazam • Levetiracetam • Tiagabina	
Epilepsias generalizadas convulsivas	• Ácido valproico • Lamotrigina • Topiramato	Felbamato	Etosuximida
Epilepsia mioclónica juvenil	Ácido valproico	• Lamotrigina • Topiramato	• Carbamacepina • Fenitoína • Gabapentina • Oxcarbacepina • Tiagabina • Vigabatrina
S. de ausencias (infantil o juvenil)	Ácido valproico	• Etosuximida • Lamotrigina	• Carbamacepina • Fenitoína • Oxcarbacepina • Tiagabina • Vigabatrina
Epilepsias mioclónicas sintomáticas o criptogénicas	Ácido valproico	• Benzodiacepina • Fenobarbital • Levetiracetam • Piracetam • Topiramato	• Carbamacepina • Fenitoína • Gabapentina • Oxcarbacepina • Tiagabina • Vigabatrina
Síndrome de Lennox-Gastaut	Ácido valproico	• Lamotrigina • Topiramato	
Espasmos infantiles	• Vigabatrina • Ácido valproico	• ACTH • Prednisona	

* Fármacos en orden alfabético
** Clobazam o clonacepam o nitracepam

Interacciones
La fenitoína puede producir múltiples interacciones por distintos mecanismos. Así, por ejemplo, se puede comportar como inductor enzimático y, por tanto, aumentar el metabolismo de muchos fármacos (antagonistas del calcio, anticonceptivos orales, corticoides, otros antiepilépticos como etosuximida, topiramato, etc.) y como consecuencia disminuir la semivida de estos.

Fenobarbital

Es un barbitúrico de acción prolongada y produce sus efectos anticonvulsivantes incrementando la actividad del neurotransmisor inhibidor GABA. Está indicado en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y parciales, en el estado epiléptico y en convulsiones infantiles.

Puede ser necesario realizar controles hemáticos del fármaco y su administración continua puede producir acostumbramiento y, por tanto, disminuir la efectividad.

Efectos secundarios
Las reacciones adversas más frecuentes son somnolencia, depresión, fatiga, puede provocar dependencia física y psíquica, y depresión respiratoria que se ve potenciada por el consumo de alcohol y benzodiacepinas, de ahí que sea necesario administrar con precaución en pacientes con patología respiratoria.

También produce reacciones de fotosensibilidad y, debido a sus efectos hipnóticos y sedantes, no se aconseja la conducción de vehículos ni la utilización de maquinaria peligrosa o de precisión.

Interacciones
El fenobarbital aumenta el metabolismo de los fármacos liposolubles, por lo que puede interaccionar con fármacos como los anticonceptivos orales, anticoagulantes, corticoides, carbamacepina, etosuximida, valproato, lamotrigina, etc., disminuyendo sus niveles hemáticos. Por otro lado, aumentan los niveles de fenobarbital la fenitoína, el valproato y el felbamato; y los disminuyen el ácido fólico y las fenotiazinas.

Carbamazepina

Fármaco de primera elección en epilepsia generalizada tónico-clónica y en epilepsia parcial. Actúa impidiendo la propagación del impulso nervioso desde el foco epileptógeno al inhibir la entrada de iones sodio al interior de la célula.

La carbamazepina está indicada en las crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple. También en formas epilépticas mixtas y en las crisis epilépticas tónico-clónicas. No están indicadas en las crisis epilépticas de pequeño mal pudiendo incluso provocar, si se administra en este caso, exacerbaciones. Se recomienda ingerir el fármaco durante o después de las comidas con un poco de líquido y monitorizaciones periódicas de niveles hemáticos del fármaco.

Efectos secundarios
El efecto secundario más grave de la carbamazepina es la depresión de la médula ósea; puede causar anemia aplásica y agranulocitosis. Hay que suspender el tratamiento cuando la leucopenia es sintomática. Otro efecto secundario grave son las alteraciones hepáticas, como hepatitis, que van a requerir la supresión del tratamiento. Puede producir también efectos adversos gastrointestinales, ataxia, cefalea, nistagmos, mareo, visión borrosa y diplopia, que suelen disminuir al bajar la dosis.

Interacciones
La carbamazepina presenta algunas interacciones que pueden ser peligrosas en determinados casos.

Con los anticoagulantes orales (warfarina) puede producir trastornos hemorrágicos cuando se retira de forma brusca, por lo que se debe reducir la dosis de anticoagulante. Interacciona con los anticonceptivos orales aumentando el metabolismo de estos con el consiguiente riesgo de embarazo. No se debe administrar de forma conjunta con los inhibidores de monoaminooxidasa (IMAO) y es necesario distanciar, al menos durante 14 días, su uso, ya que aumenta el riesgo de arritmias cardiacas, crisis hipertensivas y convulsivas. Cuando se administra con otros anticonvulsivantes, como la fenitoína, el fenobarbital y la primidona, se produce una disminución de los niveles plasmáticos de carbamazepina; de la misma manera ésta aumenta el metabolismo del ácido valproico y de la fenitoína.

Se pueden producir también interacciones importantes cuando se administra conjuntamente con doxiciclina, corticoides, ciclosporina y algunos antibióticos como la eritromicina o los bloqueantes del calcio que hacen que aumenten los niveles plasmáticos de la carbamazepina y, por tanto, sus efectos tóxicos.

Durante el embarazo se puede producir una disminución de los niveles plasmáticos de carbamazepina, lo cual puede provocar la aparición de crisis convulsivas.

La concentración de carbamazepina en la leche materna oscila entre el 30 y el 60% de la concentración plasmática, de ahí que esté desaconsejada en la lactancia.

La carbamazepina produce una disminución de la tolerancia al alcohol, por lo que hay que evitar las bebidas alcohólicas.

Etosuximida

Actúa antagonizando los canales de calcio voltaje dependientes en las neuronas talámicas y está indicado en la epilepsia generalizada: ausencia y mioclónica. Se debe administrar conjuntamente con las comidas.

Efectos secundarios
Los efectos adversos que se presentan con más frecuencia son vómitos, náuseas, calambres abdominales, anorexia, diarrea, dolor abdominal y epigástrico, hiperplasia gingival, alteraciones hematológicas (leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia), alteraciones neurológicas (sedación, alteraciones del sueño, ataxia, reducción de la concentración); puede producir también lupus eritematoso sistémico, eritema y hematuria.

Interacciones
Interacciona con carbamazepina, fenitoína y fenobarbital disminuyendo su efecto; la administración conjunta con ácido valproico provoca un aumento de los niveles plasmáticos y de la toxicidad de la etosuximida.

Ácido valproico o valproato

Su mecanismo de acción es múltiple, inhibe los canales sodio y facilita la acción del GABA aumentando su síntesis y disminuyendo su metabolización; es un antiepiléptico de amplio espectro y de primera elección en la práctica totalidad de las crisis epilépticas, tanto en las generalizadas como en las parciales y en las crisis de ausencia.

La dosis de fármaco se reparte en una o dos tomas diarias y generalmente con las comidas; para pacientes bien controlados existe la forma Crono, en la que se administra una sola vez al día y por vía intravenosa; esta forma se emplea en pacientes inconscientes o que circunstancialmente no puedan usar la vía oral, no obstante, es necesario reinstaurar la ingesta por vía oral lo antes posible.

Efectos secundarios e interacciones
Puede producir alteraciones gastrointestinales, somnolencia, irritabilidad, sobre todo en niños, que no suelen requerir la suspensión del tratamiento; también se han observado efectos pasajeros como caída del cabello y temblores finos. Puede elevar los niveles de transaminasas y, en algunos casos, producir hepatotoxicidad grave y pancreatitis. También puede originar aumento de peso e inhibición de la agregación plaquetaria.

Su administración durante el embarazo puede producir efectos teratógenos, fundamentalmente, anomalías en el cierre del tubo neuronal; la frecuencia es aproximadamente de un 1% y habrá que valorar de forma individual la necesidad y conveniencia de su uso en este caso.

No se producen cambios en los niveles plasmáticos durante el embarazo. Durante la lactancia, el paso a la leche materna está entre un 1 y un 10% de los niveles plasmáticos, por lo que, en principio, no está desaconsejado.

En cuanto a las interacciones, puede potenciar el efecto de neurolépticos y antidepresivos, así como aumentar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital y fenitoína. En caso de administración conjunta con fenitoína, fenobarbital o carbamazepina es necesario ajustar las dosis ya que disminuyen los niveles séricos de valproato.

Lamotrigina

Actúa bloqueando los canales de sodio voltaje dependientes e inhibiendo la liberación patológica de glutamato (aminoácido que juega un papel clave en la generación de crisis epilépticas). Está indicado en el tratamiento de la epilepsia parcial, con o sin generalización secundaria a tónico-clónicas, en crisis primarias generalizadas tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.

Efectos secundarios
Una de las reacciones adversas más importantes de la lamotrigina son las reacciones cutáneas. Éstas aparecen en las ocho primeras semanas de tratamiento y generalmente son de carácter leve y autolimitantes, sin embargo, pueden desarrollarse reacciones cutáneas graves, de riesgo potencial para la vida, que pueden indicar la retirada del tratamiento. La erupción forma parte del síndrome de hipersensibilidad y se asocia a síntomas sistémicos, que incluyen fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías en la sangre e hígado y puede conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo multiorgánico. Otros efectos adversos son dolor de cabeza, cansancio, náuseas, vértigo, somnolencia e insomnio.

La lamotrigina sufre un gran metabolismo hepático, por lo que si existe insuficiencia hepática es conveniente reducir la posología en función del grado de ésta.

Interacciones
Interacciona con otros antiepilépticos (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona) que aceleran su metabolismo hepático. El valproato sódico reduce el metabolismo de la lamotrigina aumentando casi al doble la semivida de ésta. Si se asocia a carbamazepina pueden aparecer efectos sobre el SNC que incluyen vértigo, ataxia, diplopia, visión borrosa y náuseas.

La lamotrigina es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, de ahí que exista un riesgo de malformaciones en fetos humanos. En cuanto a la lactancia, pasa a la leche materna en concentraciones normalmente del orden del 40-60% de la concentración sérica.

Con estos porcentajes se alcanzan niveles con los que pueden aparecer efectos farmacológicos en el lactante. Por tanto, se debe suspender la lactancia materna y administrar alimentación artificial si la madre está tomando lamotrigina.

Gabapentina

Es un fármaco antiepiléptico relacionado estructuralmente con el neurotransmisor GABA, pero con un mecanismo de acción aún no aclarado. Está indicado como monoterapia o terapia combinada en crisis parciales o crisis parciales secundariamente generalizadas en adultos y niños mayores de 12 años, incluyendo los pacientes con crisis de nuevo diagnóstico. Se puede utilizar en niños a partir de tres años en combinación con otros antiepilépticos en crisis parciales complejas o con generalización secundaria. Se administra por vía oral y los alimentos no modifican su absorción. No se considera eficaz en el tratamiento de las ausencias.

La administración de gabapentina no requiere monitorización de niveles hemáticos para optimizar la terapia. La interrupción del tratamiento es necesario realizarla de forma progresiva y en el plazo de tiempo de una semana, ya que la retirada brusca puede provocar un estado epiléptico.

No interacciona con la fenitoína, ácido valproico, carbamazepina o fenobarbital. Tampoco presenta interaciones con anticonceptivos orales que contengan noretindrona y/o etinil estradiol.

La administración con antiácidos reduce su biodisponibilidad hasta en un cuarto. Por ello, es recomendable tomar la gabapentina dos horas después de la administración de antiácidos.

Como efectos adversos puede producir somnolencia, vértigo u otros síntomas relacionados y aumento de peso.

No se ha demostrado que sea seguro durante el embarazo, de ahí que sólo deba utilizarse en los casos que el potencial beneficio para la paciente justifique el riesgo potencial para el feto. Así mismo, es recomendable administrarlo durante la lactancia.

Clonazepam

El clonazepam posee los efectos farmacológicos característicos de las benzodiacepinas: anticonvulsivante, sedante, miorrelajante y ansiolítico. Sus efectos se deben a la inhibición mediada por el GABA.

Está indicado en las formas clínicas de la epilepsia del lactante y del niño, especialmente, en el pequeño mal típico o atípico y en las crisis tónico-clónicas generalizadas, primarias o secundarias. Está también indicado en las epilepsias del adulto y las crisis focales, así como en el estado epiléptico en todas sus manifestaciones clínicas.

La posología del clonazepam se ha de ajustar según su respuesta clínica, tolerancia al fármaco y edad. Ésta se iniciará con dosis bajas en monoterapia. Para garantizar un perfecto ajuste de la dosis se recomienda usar la formulación en gotas para los lactantes y la formulación en comprimidos de 0,5 mg para los niños.

Efectos secundarios y contraindicaciones
Está contraindicado en casos de farmacodependencia, drogodependencia o dependencia alcohólica, en pacientes con miastenia grave, embarazo, lactancia y en insuficiencia respiratoria grave. Es necesario tener precaución en caso de ataxia medular, ataxia cerebelosa, intoxicación aguda por alcohol o fármacos, insuficiencia hepática grave y en pacientes con apnea del sueño.

Como en la mayoría de los fármacos antiepilépticos, si se suspende de forma brusca su administración puede provocar estado epiléptico. Si hay que reducir o suspender la administración del fármaco siempre se hará de forma paulatina.

Clobazam

Es una benzodiacepina de acción prolongada que actúa incrementando la actividad del neurotransmisor GABA.

Está indicado como antiepiléptico, especialmente, en las formas parciales con o sin generalización secundaria, cuando no se consigue control con el tratamiento convencional. La aparición de tolerancia puede disminuir su eficacia en tratamientos prolongados.

No debe suspenderse bruscamente el tratamiento, ya que se puede agravar el cuadro epiléptico.

Diazepam

Se trata de una benzodiacepina que actúa, igual que el fármaco anterior, incrementado la actividad del GABA. Se utiliza, fundamentalmente, en el tratamiento del estado epiléptico y las convulsiones febriles (en apartados posteriores se habla de ambas situaciones). No se emplea en el tratamiento crónico o continuado de la epilepsia.

La dosis en el estado epiléptico es: vía IV, adultos: 5-10 mg, sin exceder el ritmo de 2 mg/min, ni la dosis total de 20 mg; niños: 0,15-0,30 mg/kg a lo largo de dos minutos, sin exceder la dosis total de 10 mg. En las convulsiones febriles en niños: vía rectal (microenema), 5 mg en niños menores de tres años y 10 mg en niños mayores de tres años.

Topiramato

Su mecanismo de acción es múltiple. El topiramato bloquea los canales de sodio y facilita la acción del GABA al incrementar la frecuencia de activación de receptores gabérgicos. Está indicado en el tratamiento concomitante en adultos y niños mayores de dos años con crisis epilépticas de inicio parcial, crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o crisis tónico-clónicas generalizadas no controladas con otros fármacos antiepilépticos de primera línea. No es necesario controlar las concentraciones de topiramato en plasma para optimizar la terapia.

Se elimina por vía renal. Si la función renal está alterada es necesario ajustar la dosis. Puede incrementar el riesgo de litiasis renal; por ello, es adecuado que el paciente mantenga una hidratación apropiada. Debe administrarse con precaución si la función hepática está deteriorada, en el embarazo y en la lactancia.

Efectos secundarios e interacciones
Como efectos adversos puede provocar, entre otros, pérdida de peso, alteraciones neurológicas (fatiga, somnolencia, depresión, etc.) y alteraciones digestivas (náuseas, alteraciones del sentido del gusto, etc.).

Puede presentar interacciones con la digoxina alterando sus niveles plasmáticos. No debe administrarse conjuntamente con alcohol ni con otros depresores del SNC por potenciar sus efectos. Puede disminuir los efectos de los anticonceptivos orales y cuando se administra a pacientes que están en tratamiento con fenitoína se suele requerir un ajuste de la dosis de ésta.

Tiagabina

Actúa aumentando las concentraciones del GABA en el espacio sináptico al impedir su recaptación neuronal. Está indicada en las crisis parciales con o sin generalización secundaria. Se debe administrar con las comidas.

La tiagabina está contraindicada en casos de alergia al fármaco, insuficiencia hepática, en las ausencias, en ansiedad y depresión, ya que puede agravar estos cuadros, especialmente, al inicio del tratamiento y en pacientes con alteraciones sanguíneas.

Efectos secundarios e interacciones
Como efectos adversos más frecuentes puede producir mareos, cansancio, somnolencia, dolor abdominal, labilidad emocional, alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal) y alteraciones sanguíneas (petequias).

En cuanto a las interacciones, si se administra con otros fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, primidona) se puede producir disminución del efecto de la tiagabina.

Vigabatrina

Es un fármaco antiepiléptico análogo estructural del GABA. Actúa mediante la inhibición de la enzima GABA-transaminasa, lo que conduce a un aumento del neurotransmisor en las sinapsis gabérgicas. Está indicada en las formas parciales de epilepsia con o sin generalización, normalmente asociado a otros fármacos; también es útil en los espasmos infantiles. No es necesario el control de niveles hemáticos para su dosificación.

Efectos secundarios e interacciones
La vigabatrina puede producir como efectos adversos más frecuentes: alteraciones psicológicas y psiquiátricas (agitación e insomnio en niños, somnolencia, confusión,

alucinaciones, etc.), alteraciones neurológicas (hiperkinesia, mareos y ataxia), aumento peso y alteraciones digestivas (náuseas).

Presenta interacciones con otros epilépticos como fenitoína, fenobarbital y primidona, pudiendo inhibir su efecto.

Otros fármacos antiepilépticos

- Fosfenitoína: profármaco de la fenitoína.
- Levetiracetam: usado en politerapia, poca experiencia.
- Oxcarbacepina: análogo de carbamacepina.
- Pregabalina: acción similar a gabapentina.
- Primidona: se transforma parcialmente en fenobarbital.
- Sultiamo: uso ocasional en combinación con otros anticonvulsivantes como terapia de segunda lineal.

SITUACIONES ESPECIALES

Estado epiléptico

El estado (status) epiléptico se define como crisis prolongadas (de duración superior a los 30 minutos) o varias crisis parciales sin recuperación del nivel de conciencia normal entre ellas durante, al menos, 30 minutos. Es una situación grave que requiere un tratamiento urgente.

La Sociedad Catalana de Neurología, en la Guía Terapéutica para el tratamiento de las epilepsias aprobada en 2004, estableció la siguiente pauta de tratamiento:

- Conseguir una vía venosa, sangre para iones, bioquímica general (glucosa, creatinina, etc.) y tóxicos (incluyendo niveles de antiepilépticos en pacientes con epilepsia conocida).
- Monitorización continua EEG (si es posible).
- Administrar una benzodiacepina intravenosa (diazepam 0,15 mg/kg o clonazepam 0,15 mg/kg) en dos minutos. Si no se posee vía venosa, se puede administrar por vía intramuscular midazolam (5 mg) o diazepam rectal. El clonazepam es de elección debido a su larga vida media. Si no hay respuesta inicial se puede repetir la dosis.
- En los estados generalizados convulsivos:
  - Administrar una dosis de carga de fenitoína intravenosa (18 mg/kg a < 50 mg/min.).
  - Si el paciente no se controla o el EEG no se ha normalizado, se administrará otro bolus de 5 mg/kg, pudiéndose llegar hasta una dosis total de 30 mg/kg. En aproximadamente un 30% de los casos, el estado de mal no se controla con las medicaciones iniciales (EM refractario). Las opciones terapéuticas principales en estos casos son: midazolam, propofol o pentobarbital intravenosos. La administración de estos fármacos hacen necesaria la intubación por la depresión respiratoria que producen y el ingreso del paciente en cuidados intensivos por la frecuente hipotensión.

Convulsiones febriles no complicadas

Las convulsiones febriles se definen como las crisis convulsivas provocadas por fiebre no debida a infección intracraneal. Ocurren entre los seis meses y seis años de vida, y afectan al 4% de la población infantil. Aunque en el pasado las convulsiones febriles se trataban con fenobarbital, últimamente, se señala que no precisan tratamiento antiepiléptico prolongado dado que:

- La recurrencia de las crisis (más de tres) es infrecuente.
- Las crisis en sí mismas no tienen morbilidad o mortalidad.
- El tratamiento profiláctico, aunque reduce las recurrencias, puede provocar efectos adversos (especialmente cognitivos) significativos.

En la actualidad, la recomendación más frecuente consiste en la administración de diazepam rectal durante las convulsiones febriles. Sin embargo, el uso del diazepam profiláctico durante cualquier episodio febril en niños con historia de convulsiones febriles es objeto de controversia y muchos autores lo desaconsejan. Se suele reservar el tratamiento profiláctico o el tratamiento con diazepam de cualquier episodio febril para niños con crisis febriles complicadas (prolongadas, focales o asociadas a hemiparesia). En estos casos, el antiepiléptico de elección sería el ácido valproico.

RESUMEN

- El tratamiento antiepiléptico se debe iniciar siempre con un único fármaco de forma progresiva y escalonada. Se comienza con dosis bajas que van aumentando, paulatinamente, hasta alcanzar los niveles terapéuticos. No se abandonará el tratamiento de forma brusca (salvo complicación grave), ya que la suspensión repentina puede provocar una exacerbación de los episodios convulsivos y un estado epiléptico.
- Fármacos como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina o topiramato interaccionan con los anticonceptivos orales. En estos casos se recomendarán, para planificación familiar, otras alternativas anticonceptivas.
- Los antiepilépticos se suelen administrar con comida, ya que ésta no suele afectar a la absorción del fármaco (únicamente en algunos casos se hace más lenta la absorción), disminuye el riesgo de efectos adversos gastrointestinales y mejora el cumplimiento terapéutico.
- Se suelen emplear en monoterapia. Cuando uno no es eficaz, normalmente, se cambia por otro. En los casos de politerapia, hay que tener en cuenta las interacciones y la necesidad de ajustar las dosis de los diferentes fármacos.
- Pueden producir alteraciones cognitivas, aletargamiento, somnolencia, enlentecimiento del rendimiento, etc.
- En general, se puede considerar que el tratamiento antiepiléptico es temporal. Cuando no se producen crisis es posible retirar el tratamiento (se estima que en un 60% de los pacientes se realiza con éxito). Para ello se debe seguir el tratamiento durante cuatro o cinco años e iniciar la retirada del fármaco de una forma lenta y escalonada en unos 6-12 meses evaluando cualquier incidencia.
- En este tipo de pacientes hay una serie de puntos que son fundamentales en la educación sanitaria: evitar el uso de alcohol, no prolongar el estado de vigilia y descansar el tiempo suficiente. También es fundamental el seguimiento correcto de las indicaciones posológicas y hay que evitar las situaciones de estrés y sobreesfuerzo, ya que éstas pueden ser la causa de nuevas crisis.
- Se suele valorar el evitar profesiones que puedan poner en peligro la vida en caso de una crisis, así como los efectos adversos a nivel cognitivo de la mayoría de los antiepilépticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Arroyo S, Campistol J, Comes E, Fossas P, Martínez I, Padró L et al. El tratamiento de las epilepsias. Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología 2004. [En línea] [fecha de acceso: 28 de marzo de 2008]. URL disponible en: http://www.sepeap.es/revisiones/archivos/Guia-ter-EPILEPSIA-2004.pdf
- Benbadis SR, Tatum W O. Advances in the Treatment of Epilepsy. Am Fam Physician (Columbus) 2001; 64(1):91-8.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008]. URL disponible en: http://www.portalfarma.com
- Días Silva JJ. Epilepsia. Guías Clínicas 2002; 2(6). [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008]. URL disponible en: http://www.fisterra.com/guias2/epilepsia.htm
- González Correa JA, Martín Aurioles E, Pavia Molina J. Fármacos antiepilépticos. En: Castell S, Hernández M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- ILAE. Epilepsy syndromes and related conditions. [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008]. URL disponible en: http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/syndromes.cfm
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Organización Mundial de la Salud. Formulario Modelo de la OMS (Sección V) 2004. [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008]. URL disponible en: http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/oms_2004/07_sec5-04.doc
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

13 Fármacos antiparkinsonianos

Pilar Ortega Fernández

Objetivos

- Conocer las características y los síntomas de la enfermedad de Parkinson.
- Enumerar los distintos fármacos usados en el tratamiento de esta enfermedad en función de su mecanismo de acción.
- Saber las principales características farmacológicas de los fármacos antiparkinsonianos.
- Recomendar al paciente las medidas adecuadas en cuanto al tratamiento y para paliar, si es posible, los efectos adversos de estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurológico degenerativo (crónico y progresivo) que se manifiesta en todos los grupos étnicos, afecta en igual medida a hombres y mujeres y su frecuencia aumenta con la edad, alcanzando una máxima incidencia en torno a los 75 años (Ver Imagen 1).

En el sistema nervioso, a nivel de los núcleos extrapiramidales, actúan dos neurotransmisores: la dopamina, con acción inhibidora, y la acetilcolina, que se comporta como neurotransmisor excitador. En la enfermedad de Parkinson, se ha comprobado que existe un déficit de dopamina y, por tanto, un incremento de la actividad excitadora de la acetilcolina. Como resultado se produce un desequilibrio entre ambos neurotransmisores, responsable de esta patología.

Por tanto, el tratamiento farmacológico consistirá en la administración de fármacos dopaminérgicos, ya que la dopamina es el neurotransmisor deficitario, y/o anticolinérgicos que disminuyan la actividad excitadora de la acetilcolina. En la Tabla 1 se exponen los distintos grupos de fármacos antiparkinsonianos en función de su mecanismo de acción.

Tabla 1. Clasificación de fármacos antiparkinsonianos

FÁRMACOS DOPAMINÉRGICOS

Percusores de dopamina:
Levodopa
Levodopa + carbidopa
Levodopa + benserazida

Agonistas dopaminérgicos:
Bromocriptina
Lisurita
Pergolida
Amantadita
Cabergolina
Quinagolida
Entacapona

Inhibidores del metabolismo de dopamina:
Selegilina

FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS

Biperideno
Prociclidina
Trihexifenidilo
Bornaprina
Procidina
Metixeno

FÁRMACOS DOPAMINÉRGICOS

Precursores de la dopamina

Levodopa
La levodopa es el fármaco más usado de todos los antiparkinsonianos, siendo la terapia más efectiva para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson. Su administración se asocia a una disminución de la morbimortalidad y mejora la incapacidad causada por los síntomas de la enfermedad.

Actúa como precursor de la dopamina y, al contrario que ésta, sí atraviesa la barrera hematoencefálica, para posteriormente transformarse en dopamina por medio de la enzima dopa-descarboxilasa.

La asociación con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (carbidopa o benserazida) impide la transformación prematura de la levodopa en dopamina, lo cual permite dar dosis menores y minimizar los efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares provocados por la actuación de la dopamina transformada a nivel periférico antes de llegar al cerebro. La asociación de levodopa con inhibidor de dopa-descarboxilasa ha desplazado prácticamente a la de levodopa sola.

Indicaciones: tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo por intoxicación con CO o Mn. Ejerce más acción sobre la rigidez y la acinesia que sobre el temblor y es menos eficaz en parkinsonismo postencefálico.

Posología: se administra por vía oral y se suele comenzar con levodopa 100 mg más 25 mg de inhibidor de dopa-descarboxilasa tres veces al día y aumentando progresivamente la dosis según las necesidades, hasta conseguir una respuesta óptima.

Efectos adversos
Los efectos gastrointestinales son muy comunes al inicio del tratamiento y se traducen en: anorexia, náuseas y vómitos.

Los efectos adversos psiquiátricos, como agitación, ansiedad, insomnio, somnolencia y/o depresión, se presentan en una alta proporción de pacientes, especialmente en los de edad avanzada, requiriendo, en estos casos, una reducción de la dosis o la supresión del fármaco en caso de agresividad, delirio, alucinaciones o depresión severa. Ocasionalmente, pueden aparecer efectos cardiovasculares, tales como hipotensión ortostática.

Los movimientos anormales involuntarios o discinesias son los efectos secundarios más graves y pueden ser serios limitantes en la utilización de levodopa. Son comunes a dosis utilizadas para el control óptimo de la enfermedad y su frecuencia aumenta con la duración del tratamiento, aunque pueden aparecer desde el inicio.

Tras el tratamiento prolongado y con la progresión de la enfermedad, el beneficio de cada dosis comienza a ser

más corto y aparecen fluctuaciones entre movilidad e inmovilidad (fenómeno "*on-off*").

Después de cinco años de tratamiento con levodopa, el 75% de los pacientes presenta fluctuaciones clínicas relacionadas con la dosis, discinesias, respuesta inadecuada o toxicidad a dosis subterapéuticas.

Consejos de uso

- No interrumpir bruscamente el tratamiento.
- Ha de administrarse 30 minutos antes de las comidas.
- Evitar la ingesta de una dieta con elevado contenido en proteínas.
- En caso de olvido de una dosis se debe tomar lo antes posible, salvo que falten menos de dos horas para la toma siguiente.
- Es necesario tener especial cuidado si se va a conducir o utilizar maquinaria peligrosa.

Conclusiones

- La combinación de levodopa con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa es el tratamiento disponible más efectivo en la enfermedad de Parkinson.
- El tratamiento es más eficaz durante los cinco primeros años.
- Mejora, fundamentalmente, la rigidez y la acinesia, aunque también se observan mejorías en el temblor.

Agonistas dopaminérgicos

Su estructura química se asemeja a la de la dopamina y actúan uniéndose a los receptores dopaminérgicos cerebrales. Los efectos producidos por los fármacos agonistas dopaminérgicos son semejantes a los producidos por la levodopa, pero su eficacia como medicamento de primera elección es muy inferior.

Indicaciones

Se utilizan como fármacos coadyuvantes de la levodopa, con el fin de disminuir la dosis y minimizar los efectos secundarios. Algunos de ellos tienen otras indicaciones, así por ejemplo, la bromocriptina se emplea, además, en hiperprolactinemia, acromegalia, prolactinoma y para suprimir la lactancia.

Los agonistas dopaminérgicos se administran por vía oral. La dosificación más frecuente de algunos de ellos es:

- Bromocriptina: se inicia con dosis de 1,25 mg/día hasta 10-20 mg/día con incrementos de 1 a 2,5 mg/día cada semana.
- Pergolida: se comienza con 0,05 mg/8 h aumentando progresivamente durante 15-20 días hasta 1 mg/ 8 h.
- Lisurida: inicialmente, dosis de 0,2 mg por la noche, para ir añadiendo 0,2 mg por semana, primero al mediodía y después por la mañana, hasta que se consiga el control, sin exceder los 5 mg/día.

Efectos secundarios

En cuanto a la bromocriptina y lisurida, los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos e hipotensión ortostática al inicio del tratamiento. Las complicaciones psiquiátricas (estados de confusión y alucinaciones de predominio visual) aparecen a dosis altas y desaparecen tras la reducción o supresión del tratamiento.

Imagen 1. La enfermedad de Parkinson afecta mayoritariamente a mayores de 75 años

En el caso de la pergolida, además de las alteraciones gastrointestinales y la hipotensión ortostática, los trastornos mentales o psiquiátricos son apreciables y pueden hacer necesaria la supresión del medicamento.

Consejos de uso

- Se deben administrar con las comidas.
- El paciente debe tener especial cuidado en la conducción y en el manejo de maquinaria peligrosa.

Conclusión

- Como tratamientos únicos de la enfermedad de Parkinson, tienen menos efectividad que la levodopa.
- Se usan como fármacos coadyuvantes en asociación con levodopa.
- Los efectos adversos más frecuentes de tipo gastrointestinal, como las náuseas, se pueden paliar con la administración del antiemético domperidona.

Otros fármacos agonistas dopaminérgicos

- Apomorfina: alternativa de segunda elección en el tratamiento del párkinson, especialmente en los fenómenos "*on-off*".
- Pramipexol: su papel terapéutico frente a las otras alternativas aún no está claro.
- Ropirinol: su papel terapéutico frente a las otras alternativas aún no está claro.

Inhibidores del metabolismo de dopamina

Selegilina

La selegilina es un inhibidor selectivo de la MAO-B, enzima que cataliza la degradación de dopamina en el cerebro, por tanto, actúa como agonista indirecto aumentando los niveles de dopamina en las sinapsis al inhibir su metabolismo.

Parece ser que la administración de selegilina durante las primeras fases de la enfermedad puede retrasar la degeneración neuronal progresiva característica del párkinson. Sin embargo, aún no se ha podido confirmar este efecto, que posiblemente sea debido a que suprime las manifestaciones iniciales de la enfermedad, pero no retrasa la aparición.

Indicaciones: se emplea como coadyuvante de la levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, potenciando los efectos y permitiendo reducir la dosis, hasta en un 30%, de la levodopa.

- Su administración en estadios iniciales puede retrasar la de levodopa.
- Su empleo simultáneo con levodopa permite disminuir la dosis de ésta durante algún tiempo.

Dosis: se suele iniciar el tratamiento con 5 mg/día en el desayuno, con posibilidad de incrementar 5 mg en la comida.

Efectos adversos: no tiene efectos adversos graves; el más frecuente es la discinesia, que puede ser intensa. También puede producir nauseas, vómitos, xerostomia, dolor abdominal, mareo y distimia.

Consejos de uso
- No administrar dosis por la noche (puede provocar insomnio).
- Se aconseja no conducir o utilizar maquinaria peligrosa.

Rasagilina
Análogo de la selegilina con eficacia clínica similar, aunque por el momento no hay estudios comparativos entre ambas. Poca experiencia de uso.

FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS

Estos fármacos actúan bloqueando receptores colinérgicos muscarínicos a nivel central, por lo que disminuyen la actividad colinérgica cerebral, exacerbada en la enfermedad de Parkinson por el déficit de dopamina, restableciendo así el equilibrio entre acetilcolina y dopamina. Tienen un efecto antiparkinsoniano débil: mejoran el temblor pero no tienen efecto alguno sobre la rigidez o la acinesia. Los más representativos del grupo son el biperideno y el trihexifenidilo.

Indicaciones

Se suelen administrar en casos leves para controlar el temblor y sobre todo en el tratamiento de cuadros extrapiramidales inducidos por antipsicóticos, donde no debe utilizarse la levodopa.

Dosis

El biperideno se administra por vía oral, la dosis inicial es de 1 mg dos veces al día, con incrementos graduales según la respuesta farmacológica en el paciente. La dosis óptima varía de 3 a 12 mg diarios. En caso de extrapiramidalismo inducido por medicamentos puede usarse vía IM o IV lenta a dosis de 2 mg, repitiendo cada 30 minutos la dosis si es necesario, hasta un máximo de cuatro dosis.

En el trihexifenidilo, la dosis inicial es de 1 ó 2 mg/día para ir incrementando 2 mg hasta 6-10 mg/día.

Efectos adversos

Los más frecuentes son sequedad de boca, sed, reducción de las secreciones bronquiales, sequedad de piel, dificultad en la micción, estreñimiento, midriasis, fotofobia, dificultades en la acomodación y fotofobia.

Menos frecuentes son los estados confusionales, agitación y nerviosismo; estos efectos aumentan a dosis altas y en pacientes de edad avanzada.

Consejos de uso

- Administrar antes o durante las comidas.
- No consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Conclusión

- Su principal indicación es en el tratamiento del temblor en pacientes jóvenes.
- Pueden utilizarse en asociación con levodopa, aunque no son tan efectivos como los agonistas dopaminérgicos.

RESUMEN

- La enfermedad de Parkinson es un proceso neurodegenerativo crónico y progresivo caracterizado por un déficit de dopamina. Dicho trastorno se caracteriza por: temblor, rigidez, acinesia y trastornos de la marcha.
- Las medidas terapéuticas van dirigidas, fundamentalmente, a paliar los síntomas y a aumentar la calidad de vida del paciente. El tratamiento por excelencia de la enfermedad de Parkinson es la levodopa (en incapacidad funcional moderada-severa), asociada a un inhibidor de dopa-descarboxilasa (carbidopa o benserazida).
- A veces puede ser necesario la administración de un antiemético para paliar las náuseas y vómitos inducidos por levodopa o recomendar al paciente que la ingiera con alimentos.
- Los agonistas dopaminérgicos se emplean como coadyuvantes de la levodopa, para disminuir la dosis de ésta y minimizar los efectos secundarios.
- La selegilina se suele administrar en estadios iniciales de la enfermedad, normalmente asociada a levodopa, ya que potencia los efectos de esta última y permite reducir la dosis.
- Los fármacos anticolinérgicos se utilizan en casos leves y también en pacientes jóvenes con predominio de temblor.
- La dosificación de los fármacos antiparkinsonianos hay que hacerla de forma progresiva, vigilando la aparición de efectos adversos. Nunca debe suspenderse bruscamente el tratamiento, ya que podría exacerbarse la sintomatología de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- GAP de Toledo. Manual de procedimientos en el anciano. Madrid: SESCAM; 2002.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de uso de los medicamentos en atención primaria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones; 1995.
- Mosquera JM, Galdos T. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

BLOQUE

IV

FARMACOLOGÍA DEL DOLOR, LA INFLAMACIÓN Y LA ALERGIA

14 Analgésicos narcóticos

15 Analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios

16 Antiinflamatorios esteroideos: glucocorticoides

17 Fármacos antigotosos

18 Fármacos antihistamínicos

14 Analgésicos narcóticos

Cristóbal Martínez Delgado
Francisco Javier Martínez Romero
Mercedes Vidal Marín

Objetivos

- Describir el mecanismo y la clasificación de los distintos tipos de dolor.
- Conocer el mecanismo de acción y clasificación de los opioides.
- Saber las aplicaciones terapéuticas de los narcóticos, en especial, las relacionadas con el dolor.
- Detectar los efectos secundarios y complicaciones asociadas al uso de opioides.
- Conocer el tratamiento de la intoxicación por opioides.
- Valorar el importante papel de los cuidados de enfermería en el tratamiento y prevención de complicaciones en el uso de opioides.

INTRODUCCIÓN

"El esfuerzo para controlar el dolor es de dimensiones sobrehumanas" (Hipócrates)

El dolor es un síntoma que acompaña a la mayoría de las enfermedades. Su utilidad es ser conscientes de que hay un proceso patológico en marcha. Por sí mismo, no ha de evaluarse como positivo o negativo.

El dolor agudo equivale a alarma y debe valorarse como un síntoma de herida o enfermedad nueva. Por su parte, el dolor crónico no tiene el mismo significado de alerta y suele equivaler a la cronicidad de un proceso patológico de base.

Hay que distinguir entre dolor objetivo, como sensación de dolor en sí, y dolor subjetivo, como el sufrimiento producido al evocar las experiencias dolorosas previas. Si el individuo está deprimido, aislado o con ansiedad suele aumentar la intensidad del dolor (Ver Imagen 1).

Cuando se produce una lesión en los tejidos, las fibras nerviosas aferentes recogen la información de diversos mediadores liberados en la zona lesionada. Los axones sinaptan en el asta posterior de la médula que actúa como un "portero" inteligente entre los tejidos dañados y el cerebro. Si el estímulo doloroso es suficientemente intenso como para atravesar estas "porterías", asciende hasta el cerebro, donde se interpreta, pudiendo aparecer, además de dolor, reacciones emotivas acompañantes como sufrimiento, miedo o ansiedad. También existen unas vías descendentes que desde el SNC llegan hasta la médula y bloquean el paso de nuevos estímulos dolorosos.

En cuanto a los tipos de dolor, éste se puede clasificar, en función de la duración, en agudo y crónico; y, según la intensidad, en leve, moderado e intenso.

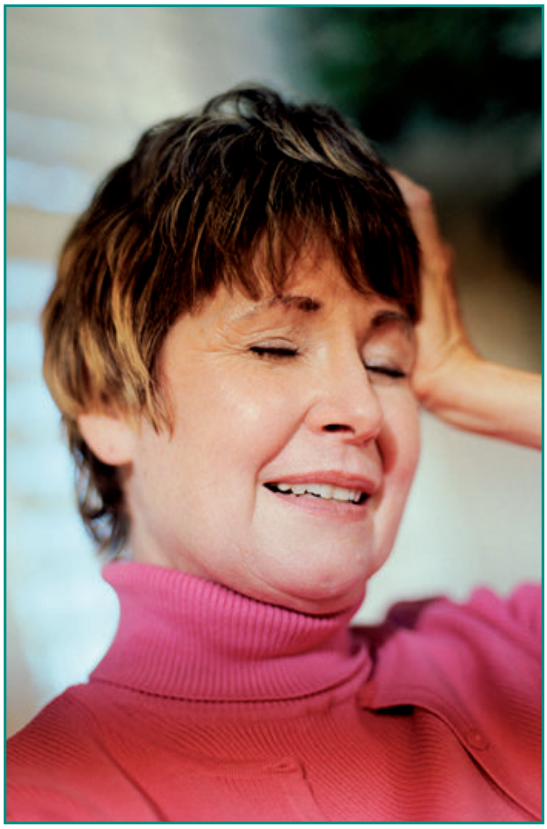


Imagen 1. El dolor es un síntoma acompañante de muchas enfermedades

PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS

Los opioides endógenos son péptidos denominados, genéricamente, endorfinas y se sintetizan por el propio organismo con funciones fisiológicas determinadas.

Existen tres familias de péptidos opioides endógenos: encefalinas, dinorfinas y ß-endorfinas. Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente. Estos péptidos se unen a los receptores opioides que se describen a continuación. Las funciones que desencadenan se irán viendo a lo largo de este capítulo.

Las tres clases principales de receptores opioides en el organismo se denominan mu (µ), delta (∂) y kappa (K). Son receptores sobre los que actúan tanto los péptidos opioides endógenos como los exógenos. Cada opioide puede actuar sobre varios receptores, pero suelen tener, en general, mayor afinidad por uno de ellos.

Se ha demostrado que cada clase de receptor tiene una distribución única dentro del cerebro y de la médula espinal. Las funciones de los distintos receptores quedan reflejadas en la siguiente tabla. El receptor más relacionado con la analgesia es el µ (Ver Tabla 1).

OPIOIDES SINTÉTICOS Y ANTAGONISTAS

Las primeras referencias al uso clínico del opio se remiten a los escritos de Teofrasto del siglo III a. C. La palabra

opio deriva del griego y significa "jugo". Dada la dificultad de sintetizar la morfina en el laboratorio, ésta sigue obteniéndose del opio, que a su vez se extrae de la amapola *Papaver somniferum*.

Los médicos árabes ya conocían las aplicaciones del opio; en el siglo XVII, Sydenham destacó que "*de todos los remedios que se ha servido el Todopoderoso otorgar al hombre para aliviar sus sufrimientos ninguno es tan eficaz como el opio*". En 1806, Sertürner informó del aislamiento de una sustancia pura contenida en el opio que denominó morfina en referencia a Morfeo, el dios griego del sueño, dado el efecto sedativo que produce. Finalmente, el uso clínico de los mórficos se generalizó a partir de la Segunda Guerra Mundial con el desarrollo de nuevos compuestos sintéticos.

Los fármacos opioides sintéticos son aquellos que reproducen, total o parcialmente, los efectos de los opioides endógenos o los revierten, mediante su fijación a los receptores opioides. Hasta la fecha, los fármacos parecidos a la morfina son los únicos conocidos que imitan a los péptidos opioides endógenos (Ver Tabla 2).

Mecanismo de acción

Los analgésicos opioides no sólo alteran la sensación de dolor, sino que también cambian la reacción afectiva del mismo, es decir, modifican los dos componentes del dolor, tanto el objetivo como el subjetivo.

La mayor parte de los opiodes empleados en clínica son relativamente selectivos por los receptores μ. La acción sobre este receptor provoca tanto analgesia como depresión respiratoria y estreñimiento. Los mórficos también potencian las vías descendentes que bloquean el paso de los estímulos dolorosos en la médula espinal.

Tabla 1. Efectos funcionales asociados con los principales tipos de receptores opioides

	μ	∂	K
Analgesia supraespinal	+++	–	–
Analgesia espinal	++	++	+
Analgesia periférica	++	–	++
Depresión respiratoria	+++	++	–
Miosis	++	–	+
Motilidad gastrointestinal reducida	++	++	+
Euforia	+++	–	–
Disforia	–	–	+++
Sedación	++	–	++
Dependencia física	+++	–	+

Tabla 2. Acciones de diferentes opioides

ACCIÓN	FÁRMACO	POTENCIA	CARACTERÍSITICAS
Agonistas puros	Morfina	Son agonistas de receptores μ	Alta potencia
Agonistas parciales	Buprenorfina	Son agonistas de receptores μ	Menor potencia que los agonistas puros
Agonistas-antagonistas	Pentazocina	Su acción principal es sobre receptores K	Su eficacia analgésica es menor que la de la morfina
Antagonistas puros	Naloxona	Son antagonistas de todos los tipos de receptores opioides	Se utilizan como antídoto en caso de intoxicación por mórficos

Farmacocinética

La biodisponibilidad de los preparados orales de morfina es baja y no suele superar el 25% de la dosis. En el hígado, la morfina se transforma en morfina-6-glucurónido, metabolito que es 100 veces más potente que la morfina. Posteriormente, es eliminado por el riñón. En presencia de insuficiencia hepática o renal es necesario disminuir la dosis.

Excepto en el caso de la metadona, no se eliminan significativamente por leche materna. Sin embargo, sí que pasan ampliamente la barrera placentaria, por lo que se han comunicado síntomas de abstinencia en neonatos de madres a las que se administraban mórficos durante el embarazo.

Vía de administración y dosis

En administración oral, la dosis inicial habitual de morfina es de 20 a 60 mg diarios. Puede administrarse en forma de morfina oral entre 5 a 10 mg cada 4 horas. Si se toleran, estas dosis pueden verse incrementadas sustancialmente. En la actualidad se dispone de preparados de morfina oral de liberación sostenida que pueden administrarse a intervalos de entre 8-12 horas.

El rango de dosis intravenosa suele estar entre 2 y 10 mg, que debe administrarse en 4-5 minutos, con una duración de acción de alrededor de 2 horas.

Aproximadamente, 60 mg de morfina por vía oral equivalen a 10 mg por vía intravenosa. Además, la comparación estándar entre distintos mórficos se hace con 10 mg de morfina intravenosa como referencia.

Aunque hay muchos compuestos semejantes a la morfina, no se ha demostrado que ninguno sea clínicamente superior en el alivio del dolor. Las reacciones de un paciente en particular pueden variar enormemente entre diferentes mórficos. Por ello, si surgen problemas con un fármaco deberá probarse con otro.

Si es posible hay que controlar el dolor mediante mórficos administrados por vía oral. Seguidamente, ha de ensayarse la vía rectal, subcutánea, intramuscular, intravenosa y finalmente intratecal-epidural. La vía subcutánea es idónea para el control del dolor postquirúrgico.

El descenso de dosis tras tratamiento prolongado tiene que ser progresivo. Puede reducirse un 50% cada 2-3 días e interrumpirse finalmente sin que aparezca síndrome de abstinencia. En la Tabla 3 se describen los principales fármacos opioides.

Tabla 3. Características de los principales analgésicos opioides

FÁRMACO	INDICCIONES	VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS INICIAL	DURACIÓN APROXIMADA	CARACTERÍSTICAS
Morfina	Ampliamente utilizada para el dolor agudo y crónico	O: 20-60 mg incluyendo la forma de liberación sostenida SC: 10 mg	3-6 h 4 h	Semivida 3-4 h Se convierte en metabolitos activos (morfina-6 glucurónido)
Metadona	Mantenimiento en adictos	O: 10-20 mg IM: 10 mg	4-6 h	Semivida larga (> 24 h). Inicio lento
Buprenorfina	Dolor agudo y crónico	SL: 0,8 IM: 0,4 mg	4-6 h	Inactiva por vía oral por metabolización en primer paso. Útil en dolor crónico con sistema inyección controlado por el paciente
Pentazocina	Principalmente, dolor agudo	O: 180 mg IM: 30-60 mg	2-4 h	Produce disforia. Puede originar síndrome de abstinencia
Fentanilo	Dolor agudo Anestesia	IV, IM: 0,1 mg PT: 25 µmg*	1-2 h *	
Tramadol	Dolor leve-moderado	O: 50-100 mg	6-8 h	
Codeína	Dolo leve-moderado, tos	O: 30-60 mg	3-5 h	Actúa como profármaco. Se metaboliza a morfina
Dextropropoxifeno	Dolor leve-moderado	O: 65 mg	6 h	Metabolito activo de larga semivida

O: oral, SC: subcutánea, IM: intramuscular, SL: sublingual, IV: intravenosa, PT: parche transdérmico
* Liberación de 25 µ de fentanilo por hora durante 72 horas

Aplicaciones terapéuticas

Los mórficos se emplean, sobre todo, para alivio sintomático del dolor, aunque también pueden usarse para suprimir la tos y la diarrea. Son útiles para el tratamiento del dolor intenso tanto agudo como crónico y el originado por las enfermedades terminales, en especial el cáncer. También juegan un papel importante en el dolor postoperatorio.

En caso de intoxicación por mórficos se utiliza el antagonista mórfico naloxona por vía intravenosa.

En la desintoxicación y deshabituación de heroinómanos se usa el agonista mórfico metadona como sustituto oral a largo plazo de la heroína, ya que suprime el síndrome de abstinencia sin los efectos placenteros de ésta. Es decir, evita el "mono" pero no "coloca".

La naltrexona es un antagonista mórfico que administrado por vía oral se usa para bloquear las acciones de la heroína en la deshabituación crónica de heroinómanos.

TRATAMIENTO DEL DOLOR

Para poder valorar la utilidad real del empleo de analgésicos es fundamental identificar inicialmente la causa y el tipo de dolor. No sólo hay que tratar el síntoma dolor, sino a cada paciente de forma individualizada. El dolor fluctúa a lo largo del día, desde una exacerbación aguda hasta el agotamiento. Para poder instaurar el tipo de analgésico adecuado para cada caso es necesario valorar el dolor, conocer las características del fármaco y establecer una pauta y vía concreta para cada paciente. Cuando hay o se prevé la aparición de dolor, la administración regular de analgésicos es mucho más eficaz que su utilización una vez que el dolor ya ha aparecido. Cuando sea necesario, deben prescribirse asociaciones de fármacos. Está demostrado que el uso combinado de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y mórficos produce una potenciación analgésica, debido a que ésta se origina por dos mecanismos diferentes: el periférico de los AINE y el central de la morfina.

Tipos de dolor

Dolor agudo
Es relativamente frecuente encontrar a pacientes infratratados por miedo a la depresión respiratoria que se puede derivar del uso de mórficos. Sin embargo, si el paciente tiene dolor intenso la incidencia de ésta es mucho menor de lo que se podría esperar.

Dolor leve-moderado
Para el dolor leve-moderado está indicado el tramadol, el dextropropoxifeno o la codeína oral asociados a paracetamol o AINE.

Dolor intenso
Para el dolor intenso suelen reservarse la morfina y sus derivados que se administran por vía parenteral. La dosis a emplear puede variar mucho de un paciente a otro.

Dolor postoperatorio
Es muy usual la combinación de opiáceos con AINE. La administración regular es más eficaz que esperar a que aparezca el dolor. Deben estar previstas prescripciones adicionales por si reaparece el dolor agudo.

El uso de mórficos en el postoperatorio favorece la rápida recuperación y movilización del paciente. Pero su uso excesivo también puede enmascarar las posibles complicaciones, reducir la ventilación, eliminar la tos, con lo que se puede predisponer al paciente a neumonía, disminuir la motilidad intestinal y producir retención urinaria. Es necesaria una vigilancia estrecha por parte de los profesonales enfermeros ante la posible aparición de las citadas complicaciones.

Dolor obstétrico
Las dosis terapéuticas de morfina pueden prolongar el trabajo del parto.

Con la administración de mórficos puede aparecer depresión respiratoria en el neonato si se administra a la madre más de una hora antes del parto. Si apareciera depresión respiratoria en el neonato es obligatorio el uso de naloxona como complemento al soporte ventilatorio.

Dolor en enfermedades terminales y dolor oncológico
Aunque los opioides no están indicados en todos los casos de enfermedad terminal, la analgesia y la sensación de tranquilidad, o incluso de euforia, que producen los opioides en los últimos días de vida del paciente pueden disminuir la angustia, tanto para él como para sus familiares.

Entre el 55-85% de los pacientes con cáncer van a sufrir dolor moderado a intenso a partir de las etapas intermedias de su enfermedad. En muchos de ellos, el dolor no es manejado adecuadamente. Los pacientes tratados con mórficos de vida media-larga pueden experimentar aumento del dolor debido a la variación cíclica del mismo. En estos casos, el tratamiento no es aumentar la dosis del preparado de vida media-larga sino administrar mórficos de vida media-corta. Que el dolor se encuentre continuamente bajo control ayuda a que los pacientes no teman su reaparición y disminuye su ansiedad.

Existen dispositivos que permiten la administración ambulatoria del opioide prescrito mediante una bomba. Esta analgesia controlada por el paciente permite la propia administración parenteral de opioides en función del dolor. Tienen integrados también mecanismos que limitan la dosificación. Goza de gran aceptación porque oferta una amplia independencia al paciente.

Dolor crónico
El objetivo del tratamiento del dolor crónico es borrar el dolor de la memoria. Para ello, debería mantenerse al paciente libre de dolor y despierto, es decir, sin la sedación que pueden producir estos fármacos.

El dolor crónico severo tiene tres dimensiones: la física, la psicológica y la social. La física cambia con la evolución de la enfermedad y se gradúa en importancia desde dolor leve hasta intenso (Ver Imagen 2). El componente psicológico del dolor puede causar ansiedad, lo que contribuye al ciclo del dolor. Por último, cuando el paciente siente que no puede funcionar adecuadamente en sociedad, se irrita pudiendo abandonar la medicación. El tratamiento puede acabar siendo hasta tal punto inadecuado que algunos pacientes con dolor crónico llegan a suicidarse.

La intensidad del dolor crónico no es continua, sino que fluctúa cíclicamente. Para controlar el mismo, el paciente debería recibir de forma profiláctica analgésicos a intervalos regulares medidos por reloj. Con ello se consigue que el paciente se tranquilice y se ha demostrado que la cantidad de analgésicos recibida para controlar el dolor es menor que el tratamiento a demanda. Además, han de estar previstas dosis adicionales por si reaparece el dolor.

Efectos secundarios
- Efecto nauseoso y emético: aparece muy frecuentemente, hasta en el 40% de los pacientes.
- Euforia: definida como una gran sensación de satisfacción y bienestar. En administración intravenosa rápida puede aparecer una potente sensación de bienestar definida como "orgasmo abdominal".
- Sedación: además de la potenciación del efecto analgésico, la sedación producida por mórficos puede mejorarse con el uso conjunto con anfetaminas o metilfenidato.
- Depresión respiratoria: la frecuencia respiratoria puede disminuir a tan sólo tres o cuatro respiraciones por minuto. Finalmente, puede derivar en parada respiratoria y muerte. El mecanismo consiste en una reducción en la respuesta de los centros respiratorios al CO_2. El riesgo de depresión respiratoria se potencia con el uso conjunto de otros depresores del SNC. La depresión de los centros respiratorios provocada por los mórficos revierte espectacularmente con naloxona intravenosa.
- Convulsiones: pueden aparecer con dosis repetidas y están descritas sobre todo con meperidina.
- Psicosis: se ha comunicado sobre todo con pentazocina.
- Miosis: las pupilas puntiformes son patognomónicas del uso de mórficos.
- Depresión del reflejo tusígeno: de hecho, la codeína es uno de los fármacos empleados cuando se quiere suprimir la tos.
- Estreñimiento: los mórficos producen tanto una disminución generalizada de las secreciones en todo el tubo digestivo como un aumento en el tono esfinteriano. Suelen usarse laxantes osmóticos, tanto para su prevención como para su tratamiento.

Imagen 2. Muchas mujeres sufren dolor crónico de espalda

- Por otra parte, para el tratamiento de la diarrea pueden usarse mórficos que no pasan al SNC, como la loperamida.
- Prurito: suele cursar sin rash acompañante y se produce como consecuencia de descarga de histamina.
- Si es generalizada, puede acompañarse de hipotensión. No significa necesariamente que sea una reacción alérgica, sino una reacción inespecífica a la administración de mórficos. En cambio, las reacciones verdaderamente alérgicas a la morfina cursan con rash generalizado y dificultad respiratoria. Si ésta se ha producido con morfina, se deberían evitar preparados relacionados estructuralmente con la misma (Ver Tabla 4).

Tolerancia-dependencia-síndrome de abstinencia

La tolerancia suele aparecer con el uso crónico de mórficos. En principio, el paciente nota un acortamiento del tiempo de analgesia y, posteriormente, una disminución de la eficacia de cada dosis. La tolerancia a la mayor parte de los efectos adversos, incluyendo la depresión respiratoria, aparece tan rápidamente como la tolerancia analgésica. Sin embargo, no aparece tolerancia ni al estreñimiento ni a la miosis. La tolerancia puede retrasarse utilizando dosis bajas de mórficos o administrando simultáneamente analgésicos no opioides.

Tabla 4. Efectos secundarios

ACCIÓN EN EL SNC	ACCIONES PERIFÉRICAS
Náuseas y vómitos	Estreñimiento
Euforia	Prurito
Sedación	Hipotensión
Depresión respiratoria	
Depresión del reflejo de la tos	
Convulsiones	
Psicosis	
Miosis	

Si un paciente está recibiendo dosis altas de opioides de forma mantenida y ésta se interrumpe bruscamente o se administra un antagonista, aparecerá síndrome de abstinencia.

Las manifestaciones de este síndrome son tanto físicas como psíquicas. Las físicas son de sintomatología similar a la gripe y se acompañan de bostezos, midriasis, fiebre, sudoración, diarrea, piloerección e insomnio. Las psíquicas cursan con marcada inquietud y angustia.
Se ha comunicado síndrome de abstinencia y bajo peso en niños de madres tratadas con metadona durante el embarazo. Sin embargo, parece que el crecimiento y desarrollo posterior del niño son normales.

Intoxicación

Puede producirse como consecuencia de intoxicación clínica, sobredosificación accidental en adictos o intento de suicidio. Es difícil definir la cantidad exacta de mórfico que resulta tóxica o letal para el ser humano.

El paciente puede aparecer desde estuporoso hasta en coma profundo, con muy baja frecuencia respiratoria y con pupilas simétricas y puntiformes. La muerte sobreviene por parada respiratoria. El tratamiento consiste en establecer la permeabilidad respiratoria y ventilar al paciente.

La administración de naloxona intravenosa produce una corrección espectacular de la depresión respiratoria grave. Seguidamente, también puede desencadenar síndrome de abstinencia en adictos.

Precauciones

La administración de mórficos en la mujer durante el parto puede asociarse a depresión respiratoria en el neonato.

En pacientes con alteraciones hepáticas o con función respiratoria comprometida hay que administrar estos fármacos con precaución.

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o reserva respiratoria reducida puede precipitarse parada respiratoria con mórficos incluso a dosis normales, por lo que estos pacientes serán vigilados estrechamente al inicio del tratamiento.

La dosis de opioide debería reducirse en pacientes con mixedema, hipotiroidismo e hipoadrenalismo.

Contraindicaciones

En pacientes con traumatismo craneoencefálico, los mórficos pueden enmascarar síntomas importantes. Por la acción vasodilatadora en las arterias cerebrales pueden provocar un aumento de la presión intracraneal pudiendo empeorar el estado general del paciente.

Dado el efecto relajante sobre la musculatura del tubo digestivo, es necesario evitar su uso en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Ante un episodio agudo, puede producirse atonía abdominal y precipitarse megacolon tóxico. Los opioides aumentan la presión del esfínter de Oddi, por lo que el tratamiento con mórficos no está indicado en pacientes con litiasis biliar porque el dolor puede verse aumentado.

A menos que el dolor sea muy importante, en pacientes con shock traumático o hemorrágico, así como hipovolemia no se debería administrar morfina porque puede empeorar el estado del paciente por sus efectos cardiovasculares y respiratorios.

Interacciones

Los efectos depresores de los opioides pueden intensificarse y prolongarse con el uso conjunto de fenotiazinas, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos.

Ciertos antidepresivos como la amitriptilina y la desipramina pueden potenciar también la analgesia por opioides. Por otra parte, la utilización de dosis pequeñas de anfetaminas puede incrementar en grado importante la analgesia y disminuir los efectos sedantes.

RESUMEN

- El dolor tiene dos componentes: objetivo y subjetivo. Los mórficos actúan sobre ambos componentes del dolor.
- Cuando el dolor no evoca sus reacciones ordinarias (ansiedad, miedo, pánico, sufrimiento), la capacidad del paciente para tolerarlo puede verse incrementada en grado notable.
- Los analgésicos opioides no sólo alteran la sensación de dolor, sino que también cambian la reacción subjetiva hacia el mismo. Es importante identificar el tipo de dolor (agudo o crónico) y la importancia del mismo (leve-moderado o intenso) para poder decidir el tipo de analgesia.
- Cuando hay o se prevé la aparición de dolor, la administración regular de analgésicos es mucho más eficaz que su utilización una vez que el dolor ya ha aparecido.
- El dolor leve-moderado se trata con tramadol, codeína o propoxifeno en asociación o no con paracetamol o AINE. El dolor intenso puede tratarse con morfina o sus derivados mayores por vía parenteral. El dolor agudo se trata con preparados mórficos de corta duración.
- El dolor postquirúrgico puede tratarse con el uso combinado de AINE y mórficos, ya que se produce una potenciación analgésica.
- El dolor crónico hay que tratarlo con mórficos de vida media-larga. A pesar de ello, y por el carácter cíclico del dolor crónico, se puede experimentar aparición de dolor. El tratamiento de esta reactivación no es aumentar la dosis del preparado de vida media-larga, sino la administración de mórficos de vida media-corta.
- Dentro de los opioides sintéticos se encuentran agonistas puros (morfina), agonistas parciales (buprenorfina), agonistas-antagonistas (pentazocina) y antagonistas puros (naloxona), según su actuación sobre los receptores opioides.
- El efecto secundario más relevante de los mórficos es la depresión respiratoria, que se controla de forma espectacular con el antagonista puro naloxona. Los efectos secundarios más comunes y molestos de los mórficos son las náuseas y el estreñimiento.
- Deberá tenerse en cuenta que en caso de administración concomitante de otros depresores del SNC (benzodiacepinas, neurolépticos), la depresión respiratoria puede aparecer con mayor facilidad.
- En presencia de insuficiencia hepática o renal hay que reducir la dosis.
- Con el uso crónico de mórficos puede aparecer tolerancia y dependencia. En el tratamiento prolongado, el descenso de la dosis ha de ser progresivo para no provocar síndrome de abstinencia. El síndrome de abstinencia, de sintomatología similar a la gripe, se acompaña de bostezos, midriasis, fiebre, sudoración, diarrea, piloerección e insomnio. Además, los pacientes suelen estar muy inquietos y angustiados.
- Por último, la enfermera suele informar a pacientes y familiares de la necesidad de actuar sobre los dos componentes del dolor lo antes posible y de la necesidad de ajustarse a las dosis y frecuencia de administración para no aumentar los efectos secundarios.
- En función de sus características farmacocinéticas, las benzodiacepinas se pueden clasificar en benzodiacepinas de larga duración de acción y de corta duración de acción.

BIBLIOGRAFÍA

- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gillman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
- Eric T, Herfindal & Dick R. Gourley DR. Textbook of therapeutics. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
- Base de datos. Micromedex® drugs dex. Healthcare series, Vol. 114. Update. USA; 2002.
- Rang HP. Farmacología. 4ª ed. Madrid: Harcourt; 2000.
- The medical letter on drugs and therapeutics. Barcelona: Prous Science; 2000.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

15 Analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios

Paloma Huerta Cebrián

Objetivos

- Diferenciar los distintos grupos de analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios empleados en la práctica clínica.
- Describir el mecanismo de acción de estos fármacos.
- Conocer los usos, interacciones, contraindicaciones y efectos adversos.
- Identificar las reacciones adversas que pueden surgir con la administración de estos fármacos.
- Distinguir las diferencias y similitudes entre el ácido acetilsalicílico (AAS) y el paracetamol.

INTRODUCCIÓN

Los analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen un grupo de fármacos muy heterogéneo respecto a su estructura química. Son los medicamentos que actualmente más se usan en todo el mundo, por lo que resulta muy importante conocer cómo y dónde actúan y los efectos secundarios que producen con mayor frecuencia.

Su acción analgésica es menos potente que la de los opiáceos, pero tienen la ventaja de no producir efectos narcóticos y la de poseer, además del efecto analgésico, efecto antipirético, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario. Tienen un amplio rango de aplicación en la práctica clínica en el tratamiento agudo, crónico e intermitente del dolor leve a moderado, fiebre, enfermedades inflamatorias y reumáticas, no obstante, las indicaciones de algunos de estos fármacos se ven limitadas por la aparición de efectos adversos, que pueden ser potencialmente graves, presentando un índice de retirada del mercado muy superior al de cualquier otro grupo terapéutico.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de los analgésicos, antitérmicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) más aceptada en la actualidad está basada en las características químicas de estos fármacos.

- Salicilatos: AAS, acetilsalicilato de lisina, diflunisal, fosfosal.
- Derivados del para-aminofenol: paracetamol.
- Derivados de las pirazolonas: metamizol, fenilbutazona.
- Derivados del ácido acético: indometacina, diclofenaco, aceclofenaco, sulindaco, tolmetino.
- Derivados del ácido propiónico: ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, furbiprofeno, ketorolaco.
- Derivados antranílicos: ácido mefenámico.
- Derivados del oxicam: piroxicam, tenoxicam, meloxicam.
- Inhibidores de la COX2: celecoxib, etoricoxib, parecoxib.
- Otros AINE: nabumetona.

MECANISMO DE ACCIÓN Y ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El dolor, la fiebre y la inflamación se producen, fundamentalmente, como consecuencia de la activación del ácido araquidónico proveniente de los fosfolípidos de las membranas celulares, en respuesta a un suceso desencadenante, como puede ser una herida o agresión.

Los AINE actúan inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX) y, por tanto, bloqueando la formación de prostaglandinas (PG), prostaciclinas y tromboxanos (TX) (Ver Cuadro 1). Estos eicosanoides son mediadores del fenómeno inflamatorio, intervienen en el aumento de la sensibilidad al dolor, están implicados en la producción de fiebre y tienen propiedades antiulcerosas (en el caso de las PG), favorecen la agregación plaquetaria y la vasoconstricción (en el caso de los TX), y producen vasodilatación en el caso de las prostaciclinas. Por tanto, cuando se inhibe la COX por la administración de AINE, se obtienen efectos analgésicos, antitérmicos, antiinflamatorios, ulcerogénicos y antiagregantes plaquetarios que derivan de su común mecanismo de acción, manifestándose en mayor o menor grado según el fármaco administrado.

Existen dos isoformas de la COX, la COX1 y la COX2. La diferencia más importante entre ambas es su patrón de regulación y su expresión tisular, lo que ha permitido desarrollar nuevos fármacos.

La acción analgésica se debe, en gran medida, al efecto periférico producido por la inhibición en la síntesis de PG de las series E y F. Las PG no producen dolor directamente, sino que sensibilizan las terminaciones de las fibras nerviosas nociceptivas a otros mediadores de la inflamación (bradicinina, serotonina, histamina) ampliando el mensaje doloroso. Por este motivo, los AINE son más efectivos cuando existe un componente inflamatorio. Aparte de la específica acción periférica, algunos AINE también inhiben las PG a nivel cerebral, como es el caso del metamizol y el paracetamol (Ver Imagen 1).

En cuanto a la acción antiinflamatoria, la capacidad de los AINE para reducir la inflamación es muy variable según el preparado; por ejemplo, el paracetamol carece de este efecto o es muy leve, en cambio otros AINE son muy eficaces en procesos inflamatorios.

En el proceso inflamatorio se encuentran implicadas numerosas células sanguíneas y tisulares, así como diversos mediadores químicos, que son, en consecuencia, los responsables de los signos clínicos de la inflamación: dolor, hinchazón, calor y eritema. La acción antiinflamatoria de los AINE se produce al inhibir las PG periféricas responsables de la vasodilatación, aumento de la permeabilidad y edema, pero no interfieren con otros muchos mediadores implicados en una reacción inflamatoria; por eso no son capaces de controlar algunos procesos inflamatorios. En principio, son más eficaces en procesos agudos de inflamación, pero también se ha demostrado su utilidad en la inflamación crónica (artritis).

Con relación a la acción antitérmica, cuando se presenta fiebre, infección, lesiones tisulares, etc., se liberan pirógenos que aumentan la síntesis de las PG (PGE2)

Cuadro 1. Mecanismos de acción de los AINE no selectivos y biosíntesis de eicosanoides

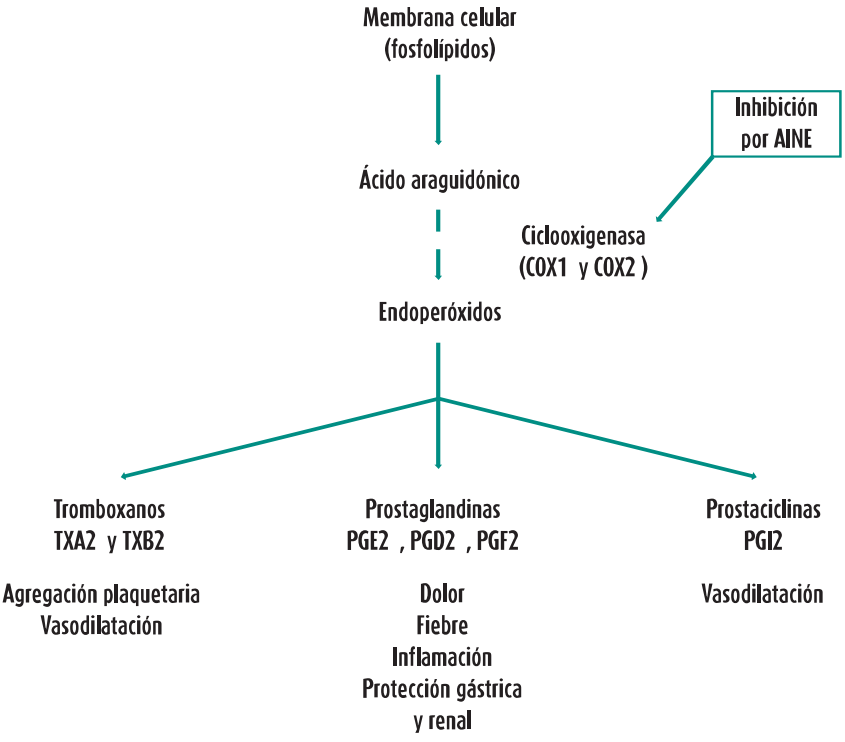


Imagen 1. La tumefacción es uno de los signos inflamatorios

hipotalámicas en el centro termorregulador, provocando un aumento de la temperatura corporal. Los AINE normalizan la acción del centro termorregulador en el hipotálamo, disminuyendo la producción de PG por inhibición de la COX, pero no todos son capaces de controlar la temperatura que aumenta en situaciones de adaptación fisiológicas, como ocurre en el golpe de calor por ejercicio intenso o por aumento de la temperatura ambiente.

Por último, la acción antiagregante plaquetaria de ciertos AINE, que puede ser considerada un efecto adverso en algunas ocasiones, y su capacidad para prolongar el tiempo de hemorragia se debe a su efecto inhibidor de la COX, y, por tanto, de la síntesis de TX (TXA2) con propiedades vasoconstrictoras y agregantes plaquetarias. Según los diferentes agentes, este efecto puede ser irreversible o reversible, afectando a la duración de la acción antiagregante del compuesto administrado.

REACCIONES ADVERSAS

Alteraciones gastrointestinales

Son las que presentan una incidencia más elevada, son dosis-dependientes y suelen ser, en su mayoría, de carácter leve, ocasionando, raramente, complicaciones graves como úlcera péptica, perforación o hemorragia. Los síntomas leves más frecuentes son: pirosis, gastritis, dispepsias, náuseas, estomatitis, esofagitis, diarrea o estreñimiento.

El mecanismo gastrolesivo es doble: local y sistémico. El local se debe a que los AINE se ionizan en el interior de las células de la mucosa gástrica originando edema, hemorragia y ruptura de las uniones intercelulares. El sistémico es más importante y es consecuencia de la inhibición de las PG responsables de la protección gástrica, por lo que ninguna vía de administración es lo suficientemente segura para evitar esta reacción adversa.

La capacidad para producir alteraciones gastrointestinales es diferente para cada grupo de AINE. Así, el AAS es un gran irritante de la mucosa gástrica, los nuevos inhibidores de la COX2 apenas manifiestan efectos gastrolesivos y el paracetamol se considera inocuo para la mucosa gástrica. También hay que tener en cuenta la edad del paciente y otros factores de riesgo de lesión gastrointestinal (Ver Tabla 1).

Como los AINE son uno de los grupos farmacológicos más usados, deberían usarse tratamientos farmacológicos preventivos en los pacientes con factores de riesgo (Ver Tabla 2), con el fin de evitar la aparición de estos efectos secundarios, o bien, tener en cuenta medidas generales de utilización de estos fármacos para todos aquellos pacientes que necesiten tratamiento con AINE, sean o no grupo de riesgo (Ver Tabla 3).

Tabla 1. Factores que aumentan el riesgo de lesión gastrointestinal por AINE

Altas dosis de AINE
Edad: mayores de 60 años
Antecedentes de úlcera péptica
Administración concomitante de más de un AINE
Hábito alcohólico
Hábito tabáquico
Administración concomitante de corticoides y/o anticoagulantes

Tabla 2. Tratamiento farmacológico preventivo de sufrir lesiones gastrointestinales por el uso de AINE

Antihistamínicos H2
Omeprazol
Sucralfato
Misoprostol
Acexamato de zinc

Tabla 3. Medidas generales en los tratamientos con AINE para evitar problemas gastrointestinales

Utilizar AINE sólo si es necesario
Identificar a los pacientes de alto riesgo
Conocer los AINE más seguros, dosis y reacciones adversas
No asociar AINE, ya que los efectos adversos son aditivos
Evitar tratamientos prolongados
Evitar emplear asociaciones de fármacos que aumenten el riesgo de reacciones adversas

Alteraciones hemáticas

Algunas de las reacciones adversas de estos fármacos son debidas al propio mecanismo de acción; éste es el caso de las hemorragias que se pueden producir como consecuencia de la acción antiagregante plaquetaria. Todos aumentan el tiempo de sangría, pero sólo el AAS aumenta el tiempo de protrombina a dosis terapéuticas.

Otras reacciones hematológicas no están relacionadas con la inhibición de PG y tienen una base inmunológica, es el caso de la anemia aplásica, la agranulocitosis y la trombocitopenia.

Estas reacciones son poco frecuentes, pero muy graves, ya que constituyen una de las principales causas de muerte por AINE, especialmente con la administración de algunas pirazolonas.

Alteraciones renales

Su incidencia es diferente para cada AINE y se deben a la inhibición de PG a nivel renal, que hacen disminuir el flujo sanguíneo, el filtrado glomerular y el transporte tubular de iones. Por este motivo, se pueden producir reacciones de dos tipos:

- Nefritis intersticial crónica (o nefropatía analgésica): producida por el uso prolongado de AINE, que cursa con retención de sodio y agua, hipoproteinemia e hipertensión arterial. Este cuadro puede estar oculto durante mucho tiempo y evolucionar a necrosis papilar y hasta insuficiencia renal terminal, si no es tratado a tiempo retirando la administración de AINE.
- Insuficiencia renal aguda: es la forma más frecuente de nefrotoxicidad por AINE que provoca retención de agua y sodio e hipocaliemia; estas acciones pueden ocasionar edemas e insuficiencia cardiaca.

Existen algunos factores que aumentan el riesgo de padecer efectos indeseables renales que deberían tenerse en consideración en los tratamientos con AINE. Entre ellos se destacan: dieta hiposódica, tratamiento diurético simultáneo, insuficiencia cardiaca, cirrosis con ascitis, glomerulonefritis, enfermedad arteriosclerótica, lupus eritematoso sistémico y edad avanzada.

Alteraciones hepáticas

Los AINE producen alteraciones hepáticas moderadas durante las primeras semanas de tratamiento consistentes en una elevación leve y asintomática de las transaminasas, que recuperan su valor al reducir la dosis o suspender el tratamiento.

El potencial hepatotóxico no es el mismo en todos los preparados del grupo; así, se ha descrito que el paracetamol a dosis altas (10-15 g/día) puede provocar necrosis aguda y el diclofenaco, hepatitis grave.

Reacciones de hipersensibilidad

La aparición de síntomas similares a las crisis alérgicas es más frecuente en pacientes con antecedentes de rinitis, pólipos nasales, asma bronquial y urticaria. Estas reacciones son cruzadas para los grupos de AINE. El riesgo es mayor en los tratamientos agudos que en los crónicos, pudiéndose producir shock anafiláctico, que puede ser mortal, aunque su incidencia es baja. Los AINE también pueden producir reacciones cutáneas leves, destacando erupciones, eritemas, lesiones vesiculosas y urticarias, o graves lesiones como necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme.

Otros efectos adversos

- Efectos neurológicos, entre los que se pueden destacar: mareo, cefalea y trastornos del sueño.
- Ototoxicidad, más característica de los derivados salicílicos, especialmente en sobredosis.
- A nivel metabólico cabe señalar el doble comportamiento de los salicilatos: a concentraciones bajas inhiben la secreción activa del ácido úrico (hiperuricemiantes), pero a dosis elevadas inhiben la reabsorción activa dando lugar a un efecto uricosúrico.

Vías de administración y posología

En general, la vía de administración de los AINE es la oral, pero algunos de ellos en condiciones muy específicas pueden emplearse por vía parenteral. Existen, además, preparados tópicos y de uso oftálmico.

Las preparaciones tópicas pueden dar lugar a reacciones adversas locales como dermatitis por contacto y urticaria local, pero también sistémicas, ya que el fármaco puede ser absorbido por la piel y producir asma, rinoconjuntivitis, síntomas gastrointestinales y reacciones anafilactoides.

En la Tabla 4 se presentan las dosis máximas de los principales AINE y las vías preferentes de administración.

Interacciones
En la Tabla 5 aparecen reflejadas las principales interacciones que presentan los AINE, así como el resultado de la interacción.

GRUPOS DE AINE

Salicilatos

El AAS es el prototipo del grupo y a pesar de usarse desde finales del siglo XIX, hoy en día sigue siendo la base de numerosos tratamientos farmacológicos y el estándar de comparación para los AINE.

Existen numerosos derivados del AAS, entre los que destacan: acetil salicitato de lisina, diflunisal, salicilamida, fosfosal, benorilato, salicilatosódico, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato y sulfasalacina.

Farmacocinética
La cinética de los salicilatos es muy compleja y las dosis varían según el efecto que se necesiten obtener (analgésico, antipirético, antiinflamatorio o antiagregante). Se presentan con diferentes formas galénicas para mejorar su absorción, reducir su toxicidad o prolongar su efecto: soluciones tamponadas, comprimidos efervescentes, tabletas masticables, comprimidos con cubierta entérica, preparados de liberación sostenida, granulados, etc. Todos ellos se han desarrollado a lo largo de los años y están diseñados para reducir efectos secundarios o para incorporar nuevos beneficios a los efectos terapéuticos del AAS.

Se presentan combinados con diferentes productos como son: cafeína (con efecto estimulante), arginina y

Tabla 4. Dosis máximas de los principales AINE y vías preferentes de administración

GRUPOS FARMACOLÓGICOS Y FÁRMACOS	ADULTOS DOSIS MÁXIMA/DÍA (mg)	NIÑOS DOSIS MÁXIMA/DÍA (mg)	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN
SALICILATOS:			
Ácido acetilsalicílico	5.400	75-100 mg/kg	Oral
Diflunisal	1.500	10-20 mg/kg	Oral
Acetilsalicilato de lisina	10.800	135-162 mg/kg	Oral, IV
DERIVADOS DEL PARA-AMINOFENOL:			
Paracetamol	4.000	30-60 mg/kg	Oral, rectal
DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA:			
Metamizol	6.000	2.000 mg	Oral, rectal, IM, IV
Fenilbutazona	400	5-10 mg/kg	Oral, rectal
DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO:			
Indometacina	200 150 *(retard)*	2-3 mg/kg –	Oral, rectal, IV Oral (comprimidos *retard*)
Diclofenaco	150	2-3 mg/kg	Oral, rectal, IM
Aceclofenaco	200	–	Oral, IM
Sulindaco	400	2-6 mg/kg	Oral
Tolmentino	1.800	20-30 mg/kg	Oral
DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO:			
Ibuprofeno	2.400	30-40 mg/kg	Oral, rectal
Naproxeno	1.500	15 mg/kg	Oral, rectal, IM
Ketoprofeno	200	3-4 mg/kg	Oral, rectal, IM
Flurbiprofeno	300	4 mg/kg	Oral, rectal
Ketorolaco	40-90	1-2 mg/kg	Oral, IM, IV
DERIVADOS ANTRANÍLICOS:			
Ácido mefenámico	1.500	25 mg/kg	Oral, rectal
OXICAMAS:			
Piroxicam	20	0,2-0,3 mg/kg	Oral, rectal, IM
Tenoxicam	20	–	Oral
Meloxicam	15	–	Oral, rectal
INHIBIDORES DE COX2:			
Celecoxib	400	–	Oral
Etoricoxib	90-120	–	Oral
OTROS AINE:			
Nabumetona	2.000	1.000 mg	Oral

Tabla 5. Principales interacciones farmacológicas de los AINE y sus consecuencias

AINE ASOCIADO CON:	RESULTADO DE LA INTERACCIÓN
Anticoagulantes orales, heparinas	Aumentan el riesgo de hemorragia
Hipoglucemiantes orales	Aumentan el efecto hipoglucemiante
Betabloqueantes, IECA, diuréticos	Reducen el efecto hipotensor
Corticoides	Aumentan el riesgo de hemorragias
Litio	Riesgo de toxicidad
Metotrexato	Reducción de la excreción renal
Digoxina	Aumentan los niveles plasmáticos
Aminoglucósidos	Aumentan los niveles plasmáticos
Antiácidos	Disminuyen la absorción de AINE
Ciclosporina	Aumenta los niveles plasmáticos
Alcohol	Incrementa el riesgo de hemorragia
Quinolonas	Riesgo de crisis convulsivas

otras sales (para favorecer su disgregación y aumentar la acción analgésica), antiácidos y protectores gástricos (para minimizar los efectos adversos gastrointestinales).

La absorción depende de la forma de presentación galénica, la vía de administración, el pH y los procesos fisiológicos.

La vía preferente de administración es la oral. El AAS se absorbe bien en el estómago, ya que en medio ácido se encuentra en forma no ionizada, lo que facilita su absorción por difusión.

La presencia de alimentos reduce la velocidad de absorción, pero no significa que deban evitarse, ya que protegen al estómago de la irritación gástrica del AAS.

El acetilsalicitato de lisina puede administrarse por vía endovenosa, ya que es un compuesto soluble, la salicilamida se utiliza por vía rectal, lo mismo que el salsalato y la sulfasalacina; otros fármacos presentan absorción irregular por esta vía.

La distribución por el organismo es rápida, puesto que son sustancias lipófilas de escasa ionización, lo que permite fácilmente su paso a través de membranas, pudiendo atravesar la barrera hematoencefálica y la placentaria. Su vida media es de 2-3 horas (Ver Tabla 6).

Tabla 6. Vida media de algunos analgésicos

FÁRMACOS	VIDA MEDIA (HORAS)
AAS	2-3
Diclofenaco	2-4
Ibuprofeno	2-4
Metamizol	8
Naproxeno	12
Paracetamol	4-5

Presentan elevada unión a las proteínas plasmáticas (80-90%), lo que ocasiona numerosas interacciones farmacológicas. Se metabolizan en el hígado y su principal vía de eliminación es la orina.

Mecanismo de acción

El AAS actúa a nivel periférico inhibiendo de forma no selectiva la COX, que interviene en la transformación del ácido araquidónico en prostaciclinas, PG y TX (Ver Cuadro 1). Presenta acción analgésica, antitérmica, antiinflamatoria y antiagregante plaquetaria.

A diferencia de otros AINE, los salicilatos inhiben la agregación plaquetaria de forma irreversible, por lo que la recuperación de la hemostasia normal tras cesar el tratamiento depende de la producción de nuevas plaquetas funcionantes, lo que supone que su efecto antiagregante se mantiene durante una semana. Por el contrario, otros AINE mantienen el efecto antiagregante solamente mientras estos permanecen en el plasma.

Indicaciones

Las indicaciones del AAS derivan de sus principales acciones farmacológicas: analgésica, antiinflamatoria, antipirética y antiagregante plaquetaria.

Se emplea en el dolor leve a moderado de origen no visceral: cefalalgias, neuralgias, mialgias y artralgias; postoperatorios de baja intensidad y primer escalón del dolor oncológico, pudiéndose asociar con analgésicos opiáceos en dolores severos. La dosis analgésica y antitérmica del AAS es de 500 mg/4 h sin sobrepasar los 3 g/día. Junto con el paracetamol, es el fármaco de elección en caso de fiebre.

Por su efecto antiinflamatorio se usa como antirreumático y antiinflamatorio (artritis reumatoide, osteoartritis, tendinitis, bursitis); en estos casos, las dosis deben ser mayores que las analgésicas (hasta 6 g) por lo que pueden incrementarse las reacciones adversas.

El AAS a bajas dosis (75-300 mg/día) se utiliza por su efecto antiagregante plaquetario, demostrando su eficacia y seguridad en la prevención de procesos oclusivos en pacientes de alto riesgo con infarto de miocardio, angina de pecho y accidentes cerebrovasculares, así como para reducir la mortalidad de origen vascular asociada a estas alteraciones. A pesar de que otros AINE presentan también propiedades antiagregantes, por ahora, ninguno ha demostrado su eficacia en la prevención de las situaciones clínicas mencionadas.

Otra aplicación terapéutica, en fase de investigación, es la de reducir el riesgo de cáncer del aparato digestivo, fundamentalmente el colorrectal.

El ácido salicílico es una sustancia muy irritante y se emplea por vía tópica como queratolítico en callosidades, verrugas, acné, etc.

Reacciones adversas

La mayoría de los efectos adversos son dosis-dependientes, siendo los más frecuentes los que afectan al aparato gastrointestinal, y suelen ser en su mayoría de carácter leve: dolor, náuseas, vómitos, gastritis y pirosis. En ocasiones, originan complicaciones gastrointestinales graves, tales como: úlcera péptica, perforación u hemorragia.

Para prevenir las complicaciones gastrointestinales se recomienda adoptar medidas generales (Ver Tabla 2), no administrar los salicilatos con el estómago vacío y utilizar tratamiento preventivo farmacológico (Ver Tabla 3); también existen preparados comerciales que minimizan los efectos gastrolesivos, como los microencapsulados y comprimidos con cubierta entérica.

Las reacciones alérgicas no son muy frecuentes, pero puede aparecer hipersensibilidad provocando: urticaria,

rinitis e incluso shock anafiláctico. El broncoespasmo se manifiesta en pacientes con antecedentes asmáticos.

La intoxicación salicílica se presenta con ingestas de 10 a 30 g de AAS y el cuadro consiste en cefalea, vértigo, zumbido de oídos, pérdida de audición y de visión, hiperventilación, confusión, náuseas, vómitos y, ocasionalmente, diarreas. La actuación básica en estos casos es la supresión del fármaco, lavado gástrico, medidas de soporte cardiorrespiratorio, corrección del desequilibrio hidroelectrolítico y alcalinización de la orina.

Contraindicaciones/Precauciones

- Hipersensibilidad o alergia a los salicilatos.
- Historial de reacciones broncoespásticas, sobre todo, asma.
- Úlcera, por sus efectos irritantes sobre la mucosa gástrica.
- Alteraciones hemorrágicas.
- Pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática.
- Paciente con tratamiento con anticoagulantes, por las propiedades antiagregantes.
- Déficit de vitamina K.
- Pacientes diabéticos, por el efecto hipoglucemiante.
- Pacientes con gota, por el posible aumento de ácido úrico a dosis analgésicas.
- Niños menores de 16 años (con enfermedad viral aguda se asocia a aparición de Síndrome de Reye).
- Embarazadas, por inhibir la síntesis de PG.
- Lactancia, ya que se excreta, aunque en muy bajas cantidades, por la leche materna.

Derivados del para-aminofenol

El más conocido es el paracetamol. Junto a su eficacia antitérmica, la actividad analgésica constituye una de las grandes propiedades farmacológicas del paracetamol. Con el paso de los años, se ha convertido en un fármaco de primera elección para combatir la mayoría de los cuadros dolorosos que padecen diariamente muchos pacientes. Por todo ello, constituye uno de los analgésicos de mayor consumo en nuestro país siendo utilizado en la automedicación y bajo prescripción facultativa.

Farmacocinética

El paracetamol se absorbe muy bien por vía oral en el intestino. Se presenta en forma de comprimidos, soluciones, granulados, supositorios y, más recientemente, el derivado de clorhidrato de propacetamol puede usarse por vía endovenosa.

Se une un 25% a proteínas plasmáticas y se distribuye de forma uniforme por todo el organismo atravesando la barrera hematoencefálica. Se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina, siendo su vida media de 4-5 horas.

Puede presentarse comercialmente sólo o asociado a otros fármacos como la codeína, potenciando el efecto analgésico.

Mecanismo de acción

Presenta efecto analgésico y antipirético, careciendo de acción antiinflamatoria y antiagregante plaquetaria. Actualmente, no está muy claro el mecanismo de acción del paracetamol, pero se acepta la idea de que inhibe las PG en el SNC sin afectar apenas a tejidos periféricos. Además, su efecto es variable en diferentes estructuras, así, se conoce que en el aparato gastrointestinal estimula las PG protectoras, por eso no presenta alteraciones gastrointestinales como el resto de los AINE.

Indicaciones

Se emplea en caso de fiebre y dolor leve a moderado cuando no hay cuadro inflamatorio, siendo ineficaz en procesos reumáticos. La potencia analgésica y antitérmica, a iguales dosis, es semejante a la del AAS.

Es de primera elección en pacientes que presentan: cuadros alérgicos al AAS, tratamiento anticoagulante, alteraciones gastrointestinales, asmáticos, diabéticos y embarazadas.

Reacciones adversas

Es un fármaco bien tolerado a dosis terapéuticas, ya que no presenta alteraciones gastrointestinales como el resto de los AINE, no es alergizante como el AAS ni interfiere con la agregación plaquetaria.

En algunas ocasiones altera de forma reversible los valores de transaminasas. La ingesta de dosis elevadas de paracetamol en cortos periodos de tiempo, alrededor de 10 a 15 g, puede inducir una lesión hepática severa. La causa estriba en la producción de un metabolito extremadamente reactivo que no puede ser eliminado a nivel hepático por la saturación de los sistemas enzimáticos de depuración (citocromo P450). El tratamiento de la intoxicación se lleva a cabo con administración de N-acetilcisteína, que neutraliza el metabolito causante de la toxicidad.

Pirazolonas

El fármaco más representativo del grupo es el metamizol.

Farmacocinética

Se absorben bien por vía gastrointestinal. A veces, se administran oralmente los viales para uso parenteral; en estos casos, la absorción es muy rápida puesto que el preparado no está protegido, y además, su efecto es potente, ya que la dosis administrada es muy elevada (2 g el vial frente a 500 mg la cápsula).

El metamizol puede administrarse también por vía parenteral y rectal, siendo su absorción en este último caso errática. Es muy frecuente la administración intravenosa diluida o sin diluir; en estos casos hay más riesgo de hipotensión, que puede ser variable según el paciente, patologías cardiovasculares asociadas y la velocidad de absorción.

La metabolización es rápida pero variable según función hepática y edad del paciente. La eliminación del fármaco es por orina. Su vida media es de 8 horas.

Mecanismo de acción
Actúa en tres niveles: periférico, medular y central. Periférico, inhibiendo la COX de forma competitiva y reduciendo así el riesgo de hemorragia frente a los salicilatos; medular, aumentando el umbral de las fibras que conducen el dolor y, fundamentalmente, a nivel central, actuando directamente sobre las neuronas, disminuyendo la actividad de los axones nociceptivos sin producir sedación (como ocurre con los opiáceos).

Indicaciones
Presenta un potente efecto analgésico, por lo que se emplea en el tratamiento del dolor moderado y en dolor visceral de tipo cólico (renal y biliar) al manifestar un ligero efecto relajante de la musculatura lisa, lo que le confiere mayor acción analgésica que otros preparados; en estos casos puede administrarse solo o asociado a espasmolíticos u otros analgésicos. Se utiliza frecuentemente en el postoperatorio, ya que es menos agresivo sobre la mucosa gástrica que los salicilatos y presenta menor riesgo de sangrado.

Su efecto antiinflamatorio es más potente que en los fármacos del grupo anterior, usándose en el tratamiento de lesiones articulares de origen autoinmune, como la espondilitis y la artritis reumatoide, así como en ataques de gota. La potente acción antitérmica que presenta permite su utilización incluso cuando la fiebre no responde a otros tratamientos, como en el golpe de calor.

Reacciones adversas
La irritación gastrointestinal es menor que en el caso de los salicilatos, salvo que se utilicen dosis altas (administración oral de viales para uso parenteral).

La agranulocitosis y anemias aplásicas son las reacciones más graves que puede ocasionar el tratamiento crónico con estos fármacos, junto con la aparición de trombocitopenias y leucopenias. La aparición de estas reacciones hemáticas hace que en algunos países su uso sea restringido.

Cuando se administra por vía endovenosa rápida puede producir hipotensión, sudoración profusa, náuseas, rubefacción y mareo e, incluso, en estos casos existe peligro de shock, máxime cuando hay alteraciones cardiovasculares y renales, por eso, a veces, es recomendable diluir el fármaco para infusión en glucosa 5%.

La intoxicación aguda puede ocasionar coma, paro respiratorio y convulsiones.

Los siguientes grupos de AINE presentan propiedades principalmente antiinflamatorias y son conocidos como AINE propiamente dichos por su eficacia en enfermedades articulares, artrosis y artritis reumatoide, no obstante, mantienen el efecto analgésico y antipirético de los primeros grupos. Sus reacciones adversas son las comunes para los AINE y suelen estar relacionadas con la dosis, la duración del tratamiento y la edad del paciente. El mecanismo de acción es común a todos ellos y, en la mayoría de los casos, es de tipo periférico debido a la inhibición no selectiva de la COX, con excepción de los inhibidores selectivos de la COX2.

Derivados del ácido acético

Presentan un efecto analgésico similar al AAS. La acción antiinflamatoria es potente resaltando la indometacina como el más eficaz.

Indicaciones
Se emplean, fundamentalmente, en el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos: espondilitis anquilosante, artritis reumatoide y artritis gotosa. También se utilizan en dolores postoperatorios.

Reacciones adversas
La indometacina produce efectos secundarios graves, siendo necesario, frecuentemente, suspender el tratamiento. Destacan las alteraciones gastrointestinales: náuseas, dolor y úlcera. No hay que olvidar que la administración parenteral no anula el riesgo gastrolesivo de estos fármacos. El uso de fármacos gastroprotectores puede reducir o retrasar la aparición de dichos efectos adversos (Ver Tabla 3). Es frecuente la aparición de síntomas neurológicos como la cefalea frontal, mareos, desorientación y confusión mental. Presenta reacciones adversas hematológicas, renales y hepáticas, y está contraindicado en el embarazo.

El diclofenaco, AINE muy usado y que presenta riesgo de anemia aplásica, úlcera y hemorragia gástrica, presenta mejor tolerancia.

Derivados del ácido propiónico

Todos los fármacos de este grupo presentan un efecto analgésico, antitérmico y antiinflamatorio similar al del AAS, pero la acción antiagregante plaquetaria es algo menor.

Indicaciones
Son empleados en artritis reumatoide, osteoartritis, gota, odontología, dolores musculoesqueléticos y en dismenorrea primaria (el ibuprofeno es uno de los más eficaces). Se ha demostrado la utilidad del ibuprofeno como antitérmico pediátrico. El ketorolaco presenta menos efectos antiinflamatorios, pero su eficacia analgésica es similar a la de los analgésicos opioides.

Reacciones adversas
Presentan mejor tolerancia gastrointestinal que la indometacina, pero ocasionan pirosis, náuseas y distensión abdominal. Por su efecto en el SNC pueden producir cefalea, somnolencia y mareos.

Derivados antranílicos y derivados de oxicam

Ambos grupos de AINE comprenden un número pequeño de fármacos e indicaciones de uso limitadas. Son agentes muy potentes que presentan gran toxicidad gastrointestinal. Sus propiedades farmacológicas son semejantes a otros grupos ya descritos. Se usan en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, reumáticas y en procesos musculoesqueléticos.

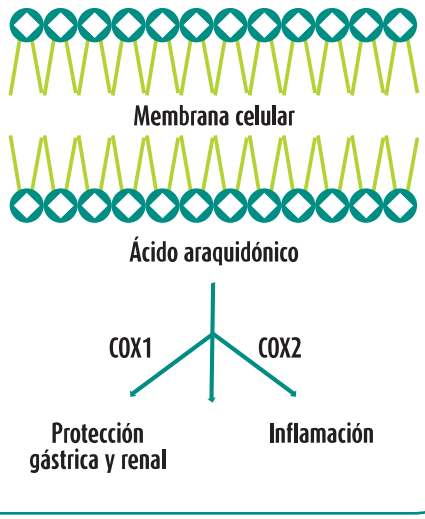
Inhibidores de la COX2

La aparición en el mercado de una nueva generación de AINE, los inhibidores selectivos de la COX2, supuso una ventaja para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias (artrosis y artritis reumatoide) respecto a los tratamientos con los clásicos AINE, debido a que su perfil terapéutico parece mantener su eficacia analgésica y antiinflamatoria con una menor incidencia de efectos secundarios. No obstante, su uso se asocia a un aumento potencial de mortalidad cardiovascular por fenómenos trombóticos, lo que ha llevado a la retirada del rofecoxib.

Como ya se ha visto, el mecanismo principal de los AINE en el tratamiento de la inflamación se basa en la inhibición de la COX, enzima responsable de la síntesis de las PG. En los últimos años se han identificado dos isoformas de esta enzima: la COX1 y la COX2 (Ver Cuadro 2).

La COX1 es la que mantiene la integridad de la célula, se expresa en la mayoría de los tejidos e interviene en numerosos procesos fisiológicos. Es responsable de la regulación del flujo sanguíneo renal y de la protección de la mucosa gástrica. La COX2 se induce poco en células sanas y se expresa en situaciones proinflamatorias, neoplasias y algunas circunstancias fisiológicas.

Cuadro 2. Mecanismo de acción de los AINE selectivos



Los AINE clásicos no son selectivos en cuanto a la inhibición de la COX y bloquean la síntesis de la COX1 y de la COX2 presentando efectos analgésicos y antiinflamatorios, pero produciendo a la vez efectos secundarios, sobre todo, gástricos y renales.

Los AINE selectivos inhiben la COX2 presentando similar eficacia analgésica y antiinflamatoria a los clásicos AINE, pero con menos efectos secundarios, en especial, gastrointestinales y renales, debido a que no actúan sobre la COX1.

La base científica de su mayor seguridad gastrointestinal se fundamenta en que los efectos beneficiosos de los AINE están asociados con la inhibición de la COX2, mientras que los efectos adversos se asocian con la inhibición de la COX1. Por este motivo, los argumentos a favor del uso de los nuevos AINE selectivos son, por una parte, su eficacia, similar a los clásicos porque inhiben la COX2 responsable del dolor y la inflamación, y, por otra, su escasa peligrosidad, ya que prácticamente no inhiben la COX1, que protege la mucosa gástrica. En cualquier caso, conviene señalar que la selectividad a las isoformas de la COX es relativa.

Perfil de seguridad y uso clínico recomendado

Los últimos estudios reflejan una eficacia antiinflamatoria similar frente a otros AINE (ibuprofeno o diclofenaco), presentando mejor tolerancia gastrointestinal. Sin embargo, estos resultados proceden de ensayos clínicos publicados, pero están pendientes de confirmarse las condiciones de uso. Por otra parte, sus menores interacciones con otros fármacos, muy especialmente con anticoagulantes, abren su uso a enfermos polimedicados en los que los AINE convencionales estén contraindicados.

A pesar de presentar ventajas respecto a los AINE clásicos, actualmente no se puede recomendar su uso indiscriminado, ya que no se conocen los efectos a largo plazo que permitan establecer claramente sus potenciales ventajas respecto a otros AINE. Los últimos estudios publicados describen reacciones adversas que se centran en la notificación de hipertensión arterial (HTA) aconsejando evitar su uso en pacientes hipertensos y controlar la tensión en caso de que el paciente refiera cefalea, dolor torácico o aparezca edema. Además, aunque está en estudio, pueden producir un posible aumento de la mortalidad cardiovascular por fenómenos trombóticos.

Otros efectos adversos derivados de su utilización son: edemas, retención de líquidos, dolor abdominal, diarrea, cefaleas y prurito. En menor proporción: astenia, fatiga, vómitos, tinnitus, depresión, insomnio, disnea y dermatitis. Los efectos adversos tienden a incrementarse al aumentar la dosis. Actualmente, y según las últimas investigaciones publicadas, se recomienda el uso de AINE selectivos en pacientes que presentan alto riesgo de sangrado gastrointestinal.

RESUMEN

- Los AINE constituyen un grupo de fármacos muy heterogéneo. Su acción analgésica es menos potente que la de los opiáceos, pero tienen la ventaja de no producir efectos narcóticos y la de poseer, además del efecto analgésico, efecto antipirético, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario.
- Actúan inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX) y, por tanto, bloqueando la formación de prostaglandinas (PG), prostaciclinas y tromboxanos (TX).
- El paracetamol y el metamizol tienen una acción fundamentalmente central, mientras que el resto de los AINE tienen mayor acción periférica.
- El paracetamol se emplea en casos de fiebre y dolor leve a moderado cuando no hay cuadro inflamatorio, siendo ineficaz en procesos reumáticos. Es de primera elección en pacientes que presentan: cuadros alérgicos al AAS, tratamiento anticoagulante, alteraciones gastrointestinales, asmáticos, diabéticos y embarazadas.
- El AAS a dosis bajas (75-300 mg/día) se utiliza por su efecto antiagregante plaquetario en la prevención de procesos oclusivos en pacientes de alto riesgo con infarto, angina de pecho y accidentes cerebrovasculares.
- La capacidad de producir alteraciones gastrointestinales es diferente para cada grupo de AINE; así, el AAS es muy irritante de la mucosa gástrica, pero los nuevos inhibidores de la COX2 y el paracetamol apenas manifiestan efectos gastrolesivos. La administración parenteral de AINE no anula la afectación de la mucosa gástrica.
- Dosis elevadas de paracetamol (10-15 g) pueden inducir lesiones hepáticas severas. El tratamiento de la intoxicación se lleva a cabo con N-acetilcisteína.
- Cuando el metamizol se administra por vía endovenosa rápida puede producir hipotensión y shock.

BIBLIOGRAFÍA

- Brunton LL, Lazo JS, Parker Kl. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
- Castells S, Hernández-Pérez M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Mosquera González JM, Galdos Anuncibay P. Farmacología clínica para enfermería. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

16 Antiinflamatorios esteroideos: glucocorticoides

Teresa Navarro Collado

Objetivos

- Conocer las diferentes acciones de los glucocorticoides sobre el organismo.
- Explicar sus principales características farmacológicas (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, interacciones, etc.).
- Reconocer los diferentes efectos adversos producidos por los glucocorticoides.
- Informar al paciente sobre distintas medidas para paliar o evitar, si es posible, los efectos secundarios de estos fármacos.
- Conocer los graves efectos que se pueden derivar de la retirada brusca del tratamiento con glucocorticoides.

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios esteroideos o glucocorticoides tienen un origen natural, ya que derivan de hormonas sintetizadas en las glándulas suprarrenales. Éstas se encuentran situadas en los polos superiores de los riñones y cada glándula está compuesta por dos partes bien diferenciadas: la médula y la corteza (Ver Imagen 1). La médula suprarrenal libera catecolaminas, como la adrenalina, tratada en el capítulo "Farmacología del sistema nervioso simpático". La corteza suprarrenal secreta distintos tipos de hormonas sintetizadas a partir del colesterol: los andrógenos suprarrenales, los mineralocorticoides y los glucocorticoides. Estructuralmente, los tres grupos son de naturaleza esteroidea. Los andrógenos (hormonas sexuales) serán tratados en el Capítulo 33.

Los mineralocorticoides controlan el metabolismo hidroelectrolítico. El principal mineralocorticoide natural es la aldosterona. Su secreción está regulada, fundamentalmente, por el sistema renina-angiotensina y por los niveles plasmáticos de potasio. Favorece la retención de sodio y la eliminación de potasio, un exceso de aldosterona puede producir hipertensión e hipopotasemia. Los mineralocorticoides no naturales, como la fludrocortisona, que tiene elevado efecto mineralocorticoide y bajo efecto glucocorticoide, y la desoxicortona, con acción exclusivamente mineralocorticoide, sólo se emplean como terapia de sustitución en el tratamiento de insuficiencias endocrinas suprarrenales como la enfermedad de Addison.

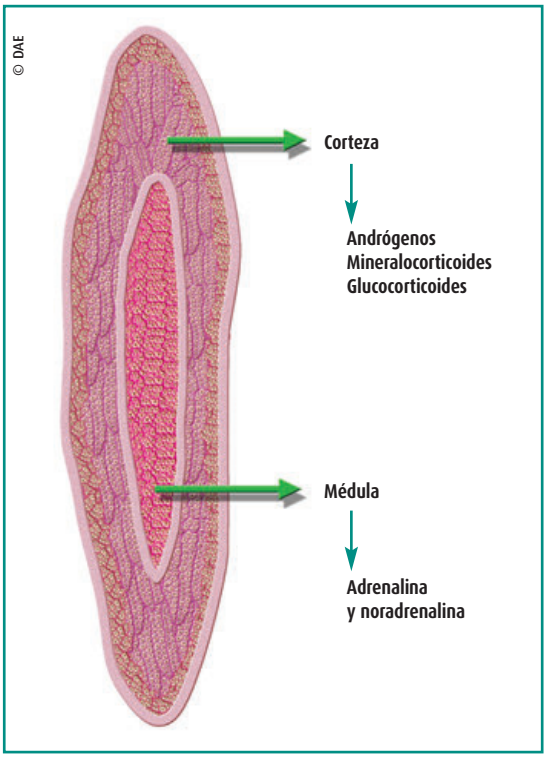


Imagen 1. Secreción de hormonas suprarrenales. La médula libera adrenalina y noradrenalina; la corteza, andrógenos, mineralcorticoides y glucocorticoides

GLUCOCORTICOIDES. GENERALIDADES

Los glucocorticoides poseen efectos importantes sobre el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos. Desde el punto de vista terapéutico, son potentes antiinflamatorios, por lo que se les denomina antiinflamatorios esteroideos.

El principal glucocorticoide natural es el cortisol o hidrocortisona. La regulación de su secreción se produce por retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Cuando el nivel de glucocorticoides es bajo, el hipotálamo libera a la sangre CRH (hormona liberadora de corticotropina) que se dirigirá a la hipófisis anterior donde estimulará la liberación de ACTH (corticotropina) que a través de la sangre llegará a la corteza suprarrenal donde activará la producción de glucocorticoides como el cortisol (20-30 mg al día). Un aumento en los niveles sanguíneos de cortisol inhibe la secreción de CRH y ACTH ayudando así a regular su concentración plasmática (Ver Imagen 2).

La administración exógena de glucocorticoides durante periodos prolongados de tiempo produce el mismo efecto retroinhibidor sobre la secreción de glucocorticoides endógenos, disminuyendo su síntesis e, incluso, pudiendo llegar a originar la atrofia de la corteza suprarrenal.

La secreción de CRH, ACTH y cortisol no es uniforme a lo largo del día, sino que sigue un ritmo circadiano. La concentración en sangre de glucocorticoides es máxima a primeras horas de la mañana, produciéndose una disminución progresiva a lo largo del día y llegando a su nivel más bajo a últimas horas de la tarde o primeras de la noche. No obstante, en situación de estrés la secreción de cortisol puede aumentar hasta 10 veces o más (250-300 mg).

Los glucocorticoides naturales poseen acción glucocorticoide y mineralocorticoide. El resto de los corticoides se obtienen modificando la estructura química de los naturales y se diferencian de estos últimos por su mayor potencia antiinflamatoria y por carecer o tener un menor efecto mineralocorticoide.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los distintos efectos de los glucocorticoides son causa de la estimulación de la síntesis de proteínas celulares. Los glucocorticoides, debido a su liposolubilidad, atraviesan fácilmente la membrana celular y una vez dentro del citoplasma se unen a receptores específicos formando el complejo glucocorticoide-receptor. Esta unión origina un cambio conformacional en el receptor que permite que el complejo ingrese en el núcleo celular donde se fija al ADN. Como resultado se produce la formación de ARNm y, por tanto, la correspondiente síntesis de proteínas responsables, en última instancia, de los efectos fisiológicos y farmacológicos de estos fármacos (Ver Cuadro 1).

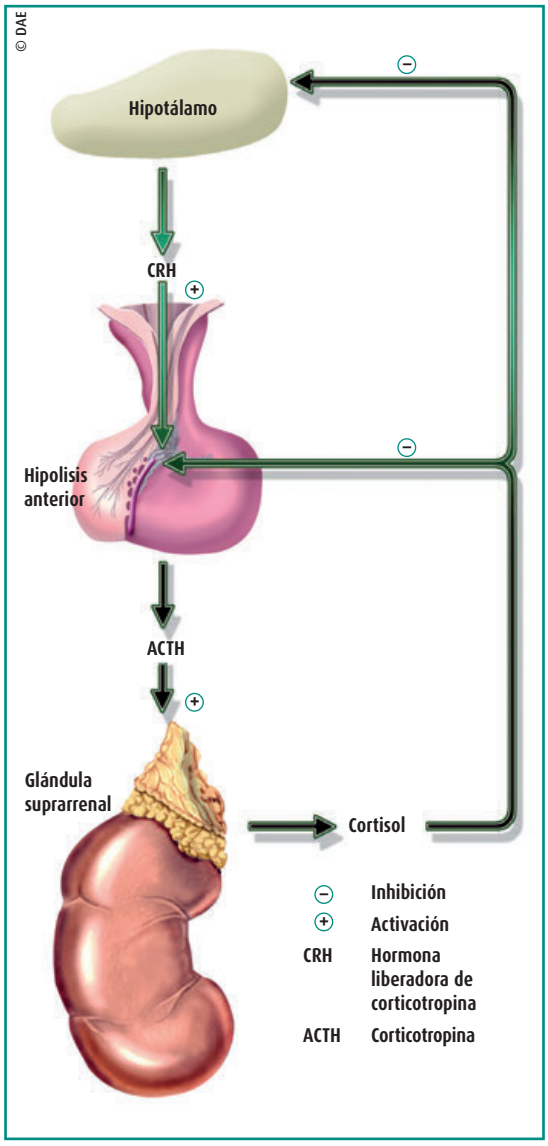
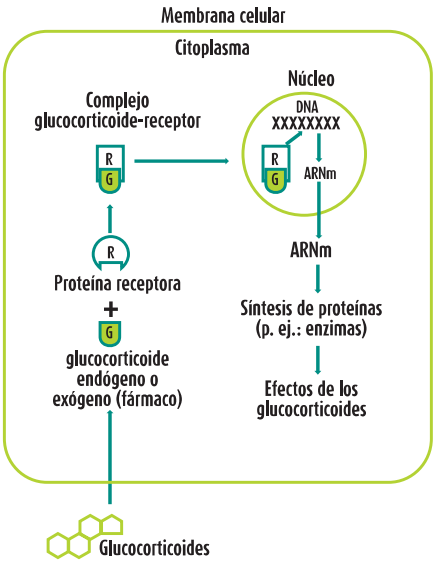


Imagen 2. Regulación de la secreción de glucocorticoides endógenos

Cuadro 1. Mecanismo de acción de los glucocorticoides



ACCIONES DE LOS GLUCOCORTICOIDES

De las distintas acciones de los glucocorticoides derivarán sus indicaciones, contraindicaciones, precauciones y efectos secundarios. Estas acciones se pueden producir a diferentes niveles:

- Metabolismo
  - Sobre los carbohidratos: inducen la síntesis de enzimas que intervienen en la gluconeogénesis y la glucogenolisis, también disminuyen la captación de glucosa por la célula, lo que se traduce en la aparición de hiperglucemia. La administración de altas dosis de glucocorticoides durante periodos prolongados de tiempo puede desencadenar un estado diabético en el paciente (diabetes suprarrenal).
  - Sobre las proteínas: estimulan el catabolismo proteico y disminuyen la utilización de aminoácidos para la síntesis proteica al favorecer la conversión de aminoácidos en glucosa (gluconeogénesis).
  - Sobre los lípidos: influyen en la oxidación, síntesis, movilización y depósito de éstos, dando lugar a una redistribución de la grasa en determinadas zonas del cuerpo. Así, favorecen los depósitos de grasa en la zona cérvico-dorsal (jiba de búfalo), en la cara (cara de luna llena) y en la zona supraclavicular, disminuyendo en las extremidades.

Sistema gastrointestinal

Los glucocorticoides, sobre todo a dosis altas, estimulan la secreción gástrica aumentando la producción de ácido clorhídrico y pepsina.

Función muscular

La administración de glucocorticoides puede producir un balance negativo de nitrógeno, movilización de aminoácidos para contribuir a la gluconeogénesis, hipopotasemia y retención de sodio y líquidos. Todas estas acciones mantenidas durante periodos largos de tiempo producen una miopatía, que se caracteriza por debilidad muscular proximal en brazos, piernas, hombros, pelvis; fatiga y pérdida de masa muscular.

Sistema hematopoyético

Producen disminución de linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos, e incremento del número de glóbulos rojos, plaquetas y neutrófilos.

Sistema inmunológico

Disminuyen la competencia inmunológica por el descenso de linfocitos T circulantes. Como resultado, la participación de los linfocitos T en la inmunidad mediada por células disminuye. Este efecto inmunosupresor se aprovecha en terapéutica para el tratamiento de algunos trastornos inmunológicos y para evitar el rechazo de injertos.

Resistencia del organismo

Los glucocorticoides mejoran la capacidad para resistir estímulos agresivos y cambios ambientales nocivos, actúan permitiendo que las células de los tejidos respondan adecuadamente, con mecanismos reguladores hormonales y nerviosos, frente a los agentes agresores. En todas las situaciones de estrés aumenta la actividad secretora de glucocorticoides.

Acción antiinflamatoria

La acción antiinflamatoria de los glucocorticoides es la base fundamental de su uso terapéutico. Inhiben la vasodilatación, la exudación y la proliferación celular que aparecen en los procesos inflamatorios. Son antiinflamatorios inespecíficos, útiles cuando la inflamación no cumple un fin defensivo y es perjudicial para los tejidos que afecta. Actúan sobre la inflamación no sobre el agente (físico, químico o infeccioso) que la produce.

El efecto antiinflamatorio es debido a que inducen la síntesis celular de la proteína lipocortina. Ésta inhibe la enzima fosfolipasa A2 que interviene en la síntesis de ácido araquidónico y como resultado se frena la síntesis de dicho ácido y la de sus derivados como prostaglandinas, leucotrienos y otros mediadores celulares que participan en los mecanismos de aparición de la inflamación.

Acción antialérgica

El efecto antialérgico de los glucocorticoides se produce, fundamentalmente, porque inhiben la liberación de histamina y las manifestaciones de hipersensibilidad retardada, inmunorreacciones mediadas por células.

Sistema óseo

Los glucocorticoides producen movilización de aminoácidos de la matriz proteica del hueso y también inhibición de los osteoblastos; además, reducen la absorción intestinal de calcio y aumentan su excreción renal, por lo que una administración excesiva puede producir alteraciones del metabolismo del calcio y como consecuencia, osteoporosis.

Sistema nervioso

Los glucocorticoides pueden producir elevación del humor, euforia, excitación, insomnio, inquietud, incremento de la actividad motora, depresión y reacciones psicóticas.

Piel

En tratamientos prolongados aparece atrofia y estrías rojizas en abdomen y parte superior de los muslos. Esto es debido, principalmente, a que inhiben el depósito de colágeno y a la acción antianabólica.

Acción mineralocorticoide

Los glucocorticoides pueden tener efecto mineralocorticoide en mayor o menor grado dependiendo del fármaco y como resultado se puede producir retención de sodio, agua y edema.

FARMACOCINÉTICA

Los antiinflamatorios esteroideos se pueden administrar prácticamente por todas las vías: inhalatoria, oral, parenteral, tópica, intrarregional, etc., dependiendo del preparado farmacológico.

Por vía inhalatoria, los efectos secundarios son menores en comparación, por ejemplo, con la vía oral. Por vía intravenosa se administran en casos de emergencia por su rápida acción.

La administración tópica de preparados dermatológicos produce pocos efectos secundarios. No obstante, hay que tener en cuenta que la absorción puede variar en función del estado de la piel, la superficie tratada, las características del fármaco empleado, el lugar de aplicación (la absorción es mayor, por ejemplo, en escroto, axilas, párpados; y menor en antebrazo, rodilla y palma de la mano) y el excipiente, ya que cuanto más graso sea éste, mayor es la cesión del fármaco a la piel.

En cuanto a la distribución, los glucocorticoides circulan por el plasma unidos a proteínas, fundamentalmente, a

globulinas como la transcortina, y cuando éstas se saturan se unen a la albúmina. Los glucocorticoides naturales, como el cortisol, se unen en mayor grado a las proteínas plasmáticas. Alrededor del 5% circula libre.

Se metabolizan en el hígado; la metabolización de los esteroides sintéticos es más lenta que la de los naturales. La oxidación a nivel del hidroxilo del C17 origina derivados 17-cetoesteroides, que tienen una débil actividad androgénica. La eliminación se produce fundamentalmente por vía renal.

INDICACIONES

Terapia de sustitución o reemplazo en enfermedades endocrinas

Insuficiencia suprarrenal crónica (enfermedad de Addison)
Se administran glucocorticoides y mineralocorticoides a dosis bajas para imitar, dentro de lo posible, las concentraciones fisiológicas de los corticoides naturales. Como glucocorticoide suele administrarse hidrocortisona por vía oral y como mineralocorticoide se puede administrar fludrocortisona también por vía oral o desoxicortona en preparado de depósito (depot).

Insuficiencia suprarrenal aguda o crisis addisoniana
Se administran dosis altas de cortisol por vía intravenosa junto con suero salino y glucosa.

Hiperplasia suprarrenal congénita, debida al déficit enzimático de una o más enzimas necesarias para la síntesis de glucocorticoides: se suele administrar cortisol o prednisona y fludrocortisona.

Enfermedades no endocrinas
Los glucocorticoides se usan, fundamentalmente, por su efecto antiinflamatorio y antialérgico, no obstante, su administración está muy extendida y en algunos casos únicamente porque la experiencia ha demostrado su utilidad en este tipo de patologías.

Procesos inflamatorios y alérgicos
Los glucocorticoides se administran en:

- Asma bronquial, por el componente inflamatorio de esta enfermedad. Los fármacos más empleados son budesonida, beclometasona y fluticasona por vía inhalatoria. Por esta vía, los efectos secundarios son menores. La vía oral y parenteral se utilizan cuando el paciente no responde al tratamiento por vía inhalatoria o en casos graves. En el estado asmático se administran dosis altas de glucocorticoides por vía intravenosa que se van reduciendo progresivamente.
- Enfermedades de la piel, como dermatosis alérgicas, urticarias, dermatosis tópica eccematosa, dermatitis por contacto y psoriasis. Se administran en aplicación tópica o por vía sistémica.
- Algunas enfermedades inflamatorias del aparato digestivo, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, generalmente, por vía oral o parenteral.
- Enfermedades oculares acompañadas de inflamación, como la conjuntivitis alérgica, blefaritis alérgica, la escleritis y la uveítis, normalmente por vía tópica.
- Enfermedades reumáticas que cursen con inflamación, como la artritis reumatoide. En este tipo de patologías son fármacos de segunda elección que se usan cuando han fracasado o están contraindicados otros antiinflamatorios.
- Reacciones alérgicas agudas como shock anafiláctico o en el edema angioneurótico; se administran glucocorticoides, por ejemplo, la hidrocortisona por vía intravenosa o intramuscular.

Otras indicaciones
- Trasplantes, para frenar la actividad inmunitaria normal y así evitar el rechazo del órgano trasplantado.
- Leucemias y linfomas por su efecto linfolítico.
- Enfermedades del colágeno, como la carditis reumática aguda, polimiositis, arteritis temporal y lupus eritematoso sistémico.
- Anemias hemolíticas agudas.
- Edema cerebral, sobre todo de etiología neoplásica. Se emplean glucocorticoides sin efecto mineralocorticoide, como la dexametasona.

Los tres parámetros diferenciativos de los glucocorticoides para su administración son la potencia, la actividad mineralocorticoide y la duración de acción (Ver Tabla 1). La potencia no es un factor demasiado importante, ya que ajustando las dosis se compensan las diferencias de actividad de los distintos fármacos.

En cuanto al efecto mineralocorticoide, cuando se administran glucocorticoides en patologías no endocrinas, es preferible que el fármaco elegido tenga la menor actividad mineralocorticoide posible. Aunque los preparados con acción mineralocorticoide media como hidrocortisona, o baja como prednisona y prednisolona, son perfectamente válidos en tratamientos de corta duración en pacientes que no tengan asociados riesgos como hipertensión, insuficiencia cardiaca, edema, etc.

La duración de acción también es un factor a tener en cuenta. Los glucocorticoides de acción corta o intermedia (hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona) se suelen administrar en tratamientos de urgencia o casos agudos, en el tratamiento de insuficiencias endocrinas (imitando lo más posible la secreción natural) y en terapias de días alternos utilizadas para evitar la atrofia de las glándulas suprarrenales en tratamientos de larga duración.

Los glucocorticoides de larga duración de acción (parametasona, dexametasona, betametasona) se suelen usar en tratamientos crónicos que no responden, adecuadamente, a la terapia de días alternos.

Tabla 1. Principales glucocorticoides

FÁRMACO	ACTIVIDAD GLUCOCORTICOIDE	DOSIS* DIARIA USUAL (mg)	DURACIÓN DE ACCIÓN	ACTIVIDAD MINERALOCORTICOIDE
Hidrocortisona (cortisol)	1	20	Corta	Media
Prednisona	4	5	Intermedia	Baja
Prednisolona	4	5	Intermedia	Baja
Metilprednisolona	5	4	Intermedia	Nula
Deflazacort	5	6	Intermedia	Nula
Triamcinolona	5	4	Intermedia	Nula
Parametasona	10	2	Intermedia	Nula
Dexametasona	25	0,75	Larga	Nula
Betametaxona	25-30	0,6	Larga	Nula

* Dosis antiinflamatorias equivalentes

CONTRAINDICACIONES/ PRECAUCIONES GENERALES

- Hipersensibilidad a los glucocorticoides.
- Infecciones graves, especialmente micosis sistémicas, por su capacidad de producir diseminación de focos infecciosos.
- Úlcera péptica.
- Diabetes.
- Glaucoma.
- Insuficiencia cardiaca.
- Insuficiencia renal.
- Osteoporosis.
- Hipertensión.
- Embarazo, por el riesgo de producir malformaciones fetales.

PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS (Ver Imagen 3)

- Síndrome de Cushing yatrogénico: el tratamiento con glucocorticoides a dosis altas y en periodos prolongados de tiempo puede producir signos y síntomas de hiperfunción suprarrenal, como cara de luna llena, jiba de búfalo, acné, hirsutismo, aumento del crecimiento del vello, adelgazamiento de la piel, pérdida de elasticidad, aparición de estrías, etc.
- Atrofia de las glándulas suprarrenales: en los tratamientos de corta duración, menos de dos semanas, la funcionalidad adrenal se recupera, pero en tratamientos de larga duración se puede producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Esto último ocurre en pacientes con tratamiento a dosis supresoras (dosis diaria capaz de inhibir la secreción de ACTH) durante periodos prolongados de tiempo que suspenden bruscamente el tratamiento. Es muy importante informar al paciente de que no es aconsejable interrumpir el tratamiento de forma repentina, sino progresivamente, para así dar tiempo a la recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Cuando ya no sea necesario continuar administrando glucocorticoides, es preciso ir disminuyendo gradualmente la dosis en días o semanas, dependiendo del tiempo que el enfermo lleve en tratamiento.
- Alteraciones psíquicas: pueden producir cuadros de euforia, depresión, insomnio, psicopatías maníacodepresivas o esquizofrénicas. Las psicosis mejoran al reducir la dosis o suspender el tratamiento.
- Alteraciones musculares: si el tratamiento es prolongado se puede producir alteración de la musculatura estriada, que se va a manifestar con debilidad muscular y pérdida de masa muscular.
- Alteraciones óseas: osteoporosis por disminución de la formación de la matriz ósea, por los efectos catabólicos y el balance negativo del calcio.
- Afectan a todos los huesos y pueden provocar fracturas espontáneas.
- Efectos androgénicos: dismenorrea, amenorrea e incluso virilización.
- Alteraciones digestivas: gastritis, úlcera péptica.
- Diseminación de infecciones debido al efecto inhibidor sobre el sistema inmunitario.
- Alteraciones oculares: glaucoma, sobre todo si el glucocorticoide se aplica de forma tópica en el ojo, y catarata subcapsular.
- Alteraciones cutáneas: adelgazamiento de la piel, estrías.
- Alteraciones hematológicas como complicaciones tromboembólicas, sobre todo en pacientes con predisposición.
- Hiperglucemia.
- Efecto mineralocorticoide: algunos glucocorticoides, como el cortisol, la prednisona y la prednisolona a dosis farmacológicas, pueden producir retención de sodio y agua que puede originar edema e hipertensión.

© DAE

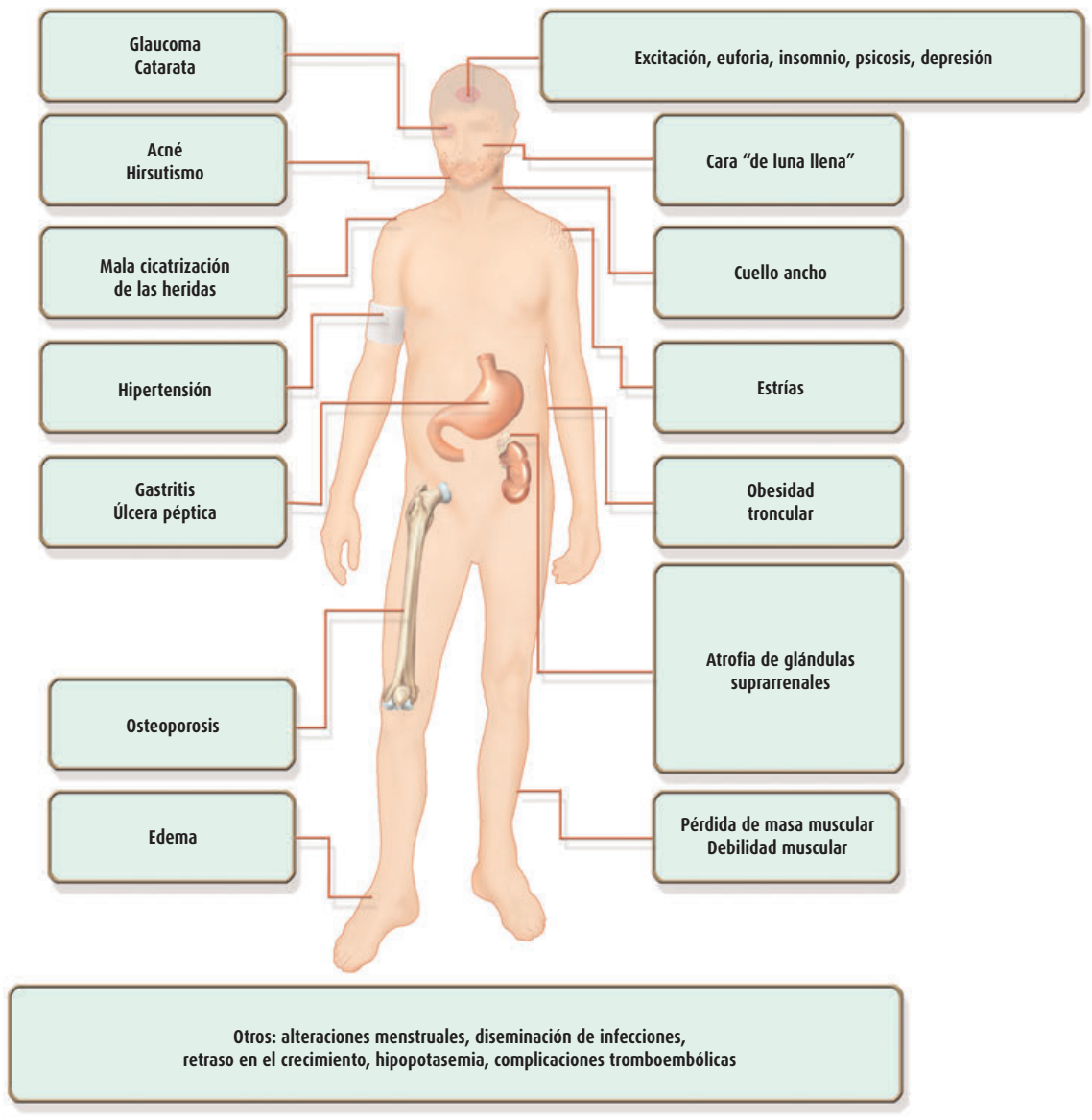


Imagen 3. Efectos adversos más característicos de los glucocorticoides

También es posible que produzcan hipopotasemia y alcalosis metabólica.
- Retraso en el crecimiento en niños por administración prolongada a dosis altas (puede retrasar o interrumpir el crecimiento corporal). Cuando se suspende el tratamiento, el crecimiento vuelve a ser normal, pero no se recupera lo perdido durante la administración de glucocorticoide.
- Retraso en la cicatrización de las heridas debido a la disminución de los procesos de granulación de los tejidos.

INTERACCIONES GENERALES

La administración conjunta de glucocorticoides con:

- Diuréticos no ahorradores de potasio aumenta el riesgo de hipopotasemia. Puede ser necesario administrar suplementos de potasio.
- Antiácidos, como las sales de aluminio y magnesio, produce disminución de la absorción de glucocorticoide oral. Es conveniente separar la toma de ambos fármacos.
- Antidiabéticos orales e insulina disminuye el efecto hipoglucemiante de estos últimos. Puede ser necesario aumentar la dosis de antidiabético.
- Anticonvulsivantes (barbitúricos y fenitoína) y rifampicina, que se pueden comportar como inductores enzimáticos, disminuye el efecto de los glucocorticoides.
- Hipolipemiantes (resinas de intercambio iónico) inhibe la absorción oral de glucocorticoide con posible disminución de su efecto. Es conveniente separar la toma de ambos fármacos.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) potencia el efecto ulcerogénico.
- Anticoagulantes orales, se puede producir aumento o disminución del efecto anticoagulante, siendo necesario el ajuste de la posología.
- Salicilatos disminuye su eficacia.

RESUMEN

- Los glucocorticoides son potentes antiinflamatorios de naturaleza esteroidea. Tienen un origen natural, ya que son o derivan de hormonas liberadas por las glándulas suprarrenales. La secreción fisiológica de glucocorticoides sigue un ritmo circadiano, siendo su concentración máxima en sangre a primeras horas de la mañana y está regulada por retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Actúan induciendo la síntesis de proteínas como la lipocortina que, en última instancia, inhibe la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y otros mediadores celulares de la inflamación.
- Los glucocorticoides están indicados como tratamiento de sustitución en enfermedades endocrinas, como la insuficiencia suprarrenal crónica, y en enfermedades no endocrinas, fundamentalmente, por su efecto antiinflamatorio.
- Es recomendable administrar glucocorticoides de acción intermedia, en días alternos, una única dosis por la mañana, con bajo o nulo efecto mineralocorticoide y durante el menor tiempo posible. El tratamiento crónico con corticoides es una terapia de último recurso.
- Los efectos adversos de los glucocorticoides dependen sobre todo de la duración del tratamiento. La administración durante unos días de dosis altas de estos fármacos produce mínimos efectos secundarios, pero a medida que transcurre el tiempo comienzan a aparecer los efectos adversos típicos de la terapia corticoide.
- Dependiendo de las características mineralocorticoides del fármaco administrado puede ser necesario que el paciente siga una dieta restrictiva en sodio y suplementos de potasio.
- No es aconsejable suspender bruscamente el tratamiento con glucocorticoides, especialmente si éste es prolongado y a dosis altas, ya que se puede producir atrofia de las glándulas suprarrenales. Las consecuencias de la supresión brusca pueden ser muy perjudiciales para el paciente. En tratamientos prolongados, la retirada del fármaco debe ser gradual para permitir a la corteza suprarrenal recuperar su funcionalidad. Con la terapia de días alternos, el riesgo de atrofia suprarrenal es mínimo.
- Los corticoides inhalados presentan una clara ventaja en el tratamiento del asma, porque los efectos sistémicos son mínimos, sobre todo a nivel óseo, permitiendo su utilización en niños. Los preparados orales es mejor administrarlos después de la ingesta de alimentos para disminuir el riesgo de efectos adversos a nivel gastrointestinal. Es preciso tener en cuenta que los glucocorticoides pueden aumentar el riesgo de infecciones en el paciente.
- Los glucocorticoides pueden producir como efecto adverso hiperglucemia, por lo que en pacientes diabéticos puede ser necesario aumentar la dosis de antidiabético.

BIBLIOGRAFÍA

- Castell S, Hernández M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Lilley L, Auker RS. Farmacología para enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Mosquera González JM, Galdos Anuncibay P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Pensabeni JT, Panush R. Review corticosteroid usage. Observations at a comunity hospital. Am J Med Sci 1996; 234: 311.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

17 Fármacos antigotosos

Piedad Pradillo García

Objetivos

- Diferenciar los distintos grupos de fármacos antigotosos.
- Conocer las características farmacológicas (indicaciones, dosis, vía de administración, contraindicaciones, interacciones y efectos secundarios) de cada uno de los fármacos.
- Detectar las alteraciones producidas en la intoxicación por colchicina.
- Recomendar a los pacientes las medidas adecuadas para paliar y/o evitar efectos secundarios de los fármacos antigotosos.

INTRODUCCIÓN

La gota es una patología metabólica caracterizada por un exceso de ácido úrico en sangre (hiperuricemia); el ácido úrico se va depositando, en forma de cristales, en distintas partes del organismo (articulaciones, debajo de la piel, riñones, etc.) produciendo inflamación y dolor. La causa principal de este exceso de ácido úrico circulante es el aumento de su síntesis endógena a partir de sus precursores (bases púricas como la adenina y la guanina); también pueden contribuir a la aparición de hiperuricemia la disminución en la eliminación renal de ácido úrico, una alta ingesta de alimentos ricos en purinas (vísceras, carne de caza, etc.), ya que éstas en su degradación metabólica producen ácido úrico, la administración de fármacos como algunos diuréticos, el ayuno y el consumo de alcohol. No hay que olvidar que la hipertensión arterial, la obesidad y la hiperlipemia van frecuentemente asociadas a la hiperuricemia.

La gota puede presentar distintas fases:

- Hiperuricemia asintomática, en la cual se produce un aumento de la concentración de ácido úrico en sangre por encima de 7 mg/dl. Si la hiperuricemia no se controla puede producirse una crisis aguda de gota.
- Ataque agudo de gota o artritis gotosa aguda, que puede afectar a cualquier articulación (talón, tobillo, rodilla, etc.) pero que normalmente comienza afectando al primer dedo del pie (podagra).
- Gota crónica o tofacea en la que empiezan a formarse tofos (precipitaciones de urato) en distintos tejidos.

El tratamiento farmacológico de esta patología persigue dos objetivos terapéuticos: reducir la inflamación y disminuir los niveles de ácido úrico en sangre. Existen dos grupos de fármacos antigotosos: los utilizados en el tratamiento del ataque agudo de gota o artritis gotosa aguda (antiinflamatorios) y los correctores de la hiperuricemia. Estos últimos, a su vez, divididos en dos subgrupos: los reductores de la síntesis endógena de ácido úrico y los uricosúricos que aumentan la excreción urinaria de dicho ácido (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Agentes que intervienen en la aplicación de fármacos

FARMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS GOTOSA AGUDA	FÁRMACOS CORRECTORES DE LA HIPERGLUCEMIA
Colchicina	**Reductores de la síntesis de ácido úrico:** Alopurinol
Antiinflamatorios no esteroideos	**Uricosúricos:** Benzbromarona Benziodarona

FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS GOTOSA AGUDA

En el tratamiento del ataque agudo de gota se administra colchicina (más efectiva cuanto más precozmente se emplee) y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Estos últimos han sido objeto de estudio en el Capítulo 15.

Colchicina

La colchicina es un principio activo de origen natural, ya que es un alcaloide vegetal presente en la semilla del cólchico (*Colchicum autumnale*) con gran experiencia de uso, al menos, desde la escuela hipocrática. Es un fármaco con efecto antiinflamatorio específico, selectivo y muy eficaz en la artritis gotosa aguda, pero tiene el inconveniente de ser muy tóxico.

No posee efecto antiinflamatorio en otros tipos de inflamación, por lo que la mejoría del paciente, tras su administración, confirma que el ataque es gotoso. Parece ser que actúa interrumpiendo la respuesta inflamatoria provocada por los depósitos de sales de ácido úrico en las articulaciones al inhibir la migración de los leucocitos polimorfonucleares hacia la zona inflamada y disminuir la actividad fagocítica y metabólica de estas células.

La colchicina está indicada en el ataque agudo de gota, en profilaxis de ataques agudos cuando empiezan a aparecer signos de una posible crisis aguda y en la gota crónica, en este último caso, preferentemente asociada a fármacos uricosúricos.

También está indicada en la profilaxis de crisis de fiebre mediterránea familiar (enfermedad, poco frecuente, inflamatoria crónica y hereditaria) y en el tratamiento de aftas orales en el síndrome de Behçet (enfermedad reumática crónica, que causa una inflamación de los vasos sanguíneos, de causa desconocida, que puede afectar prácticamente a todo organismo, suele presentar aftas orales y se considera una enfermedad rara).

Se administra por vía oral siendo la dosis usual en el ataque agudo de gota de 1 mg cada 2-4 horas el primer día, 1 mg cada 8-12 horas el segundo, en adelante, 1 mg cada 12-24 horas hasta alcanzar dosis profiláctica de 0,5-1 mg/día. Una vez determinada la dosis eficaz y bien tolerada esta se puede administrar directamente al inicio del siguiente ataque. No se debe sobrepasar la dosis de 10-12 mg al día.

Como tratamiento preventivo puede utilizarse una dosis de colchicina (0,5-1 mg/día), dosis superiores a 1 mg al día suelen ser mal toleradas y aumentan el riesgo de toxicidad.

Existe un preparado intravenoso de colchicina que se importa para uso hospitalario, para indicaciones aprobadas en el país de origen, y está disponible mediante informe o protocolo. Se administra a una dosis de 1-2 mg disuelto en 20 ml de solución salina glucosada (pasar muy lentamente por una vena gruesa).

Está contraindicada su administración en pacientes con alergia al medicamento, en insuficiencia renal y/o hepática grave y en el embarazo, ya que existe riesgo de malformaciones congénitas. Hay que tener precaución especial en pacientes con úlcera gastroduodenal porque puede agravar la enfermedad; en insuficiencia renal o hepática puede ser necesaria una disminución de la dosis para evitar la aparición de toxicidad, en ancianos por el mayor riesgo de efectos adversos y en la lactancia.

Las reacciones adversas más frecuentes de la colchicina son de tipo gastrointestinal (diarrea, vómitos y dolor abdominal); además, las alteraciones gastrointestinales suelen ser el primer síntoma de una posible intoxicación, marcando el tope de dosificación y debiendo cesar rápidamente la administración de colchicina cuando aparecen. En caso de sobredosificación también.

Es un fármaco con un estrecho margen terapéutico, la sobredosificación puede causar toxicidad grave afectando a la médula, hígado, sistema nervioso central, sistema gastrointestinal, riñones, piel y a la coagulación sanguínea. Se pueden producir: alteraciones renales, deshidratación, hemorragias digestivas, discrasias sanguíneas y alopecia.

AINE

Los AINE tienen un efecto antiinflamatorio menos selectivo y eficacaz que la colchicina en el ataque agudo de gota, pero a veces se utilizan como tratamiento de elección por ser menos tóxicos. Entre los AINE más utilizados en el ataque agudo de gota se encuentran la indometacina (150-300 mg al día en varias tomas), el naproxeno, el ibuprofeno, el diclofenaco, el sulindaco y la fenibutazona.

FÁRMACOS CORRECTORES DE LA HIPERURICEMIA

Los fármacos correctores de la hiperuricemia actúan disminuyendo la concentración de ácido úrico en sangre y tienen el inconveniente de producir un efecto movilizador de las reservas tisulares de dicho ácido pudiendo agravar un cuadro agudo de gota o precipitarlo al comienzo del tratamiento.

Este efecto movilizador de ácido úrico se puede prevenir aumentando la ingesta de líquidos, alcalinizando la orina y administrando AINE o colchicina. No obstante, no se deben administrar correctores de la hiperuricemia durante un ataque agudo de gota.

Reductores de la síntesis de ácido úrico

El único representante de este grupo es el alopurinol. Este fármaco actúa inhibiendo la síntesis endógena de ácido úrico por bloqueo competitivo de la enzima xantinoxidasa que interviene en la formación de dicho ácido a partir de bases púricas como la adenina y la guanina. Como resultado del bloqueo enzimático, disminuye la síntesis de ácido úrico y, por tanto, sus niveles en sangre y orina.

El alopurinol está indicado en el tratamiento de patologías que cursen con hiperuricemia. Se administra por vía oral siendo la dosis más usual entre 200-600 mg al día. Raramente pueden llegar a requerirse dosis de hasta 600-800 mg/día.

Es preciso tener precaución al principio del tratamiento, ya que puede haber una mayor incidencia de episodios agudos de gota, por lo que es conveniente comenzar con dosis pequeñas e ir incrementándolas progresivamente. También puede ser adecuado asociar el tratamiento simultáneo con colchicina a dosis bajas (0,5 mg dos o tres veces al día) o con un AINE.

El alopurinol está contraindicado en pacientes con alergia al alopurinol y hay que tener precaución y disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Interacciona con el fármaco antineoplásico mercaptopurina y con el inmunosupresor azatioprina, disminuyendo el metabolismo de ambos, por lo que es necesario reducir la dosis de estos para disminuir el riesgo de toxicidad si se administran de forma simultánea con alopurinol. Por otro lado, si se administra junto con el fármaco clorpropamida puede aumentar su efecto hipoglucemiante.

El alopurinol es un fármaco poco tóxico, su efecto adverso más frecuente son alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, etc.), no obstante, se suele tolerar bien si se administra con alimentos. Raramente produce reacciones de hipersensibilidad o alergia y de forma excepcional puede originar discrasias sanguíneas.

Uricosúricos

Los dos principales agentes uricosúricos empleados en la actualidad son la benzbromarona y la benziodarona. Ambos fármacos actúan facilitando la eliminación renal de ácido úrico, ya que inhiben la reabsorción de dicho ácido a nivel de los túbulos renales.

Es necesario aconsejar a los pacientes tratados con uricosúricos que ingieran gran cantidad de líquido para mantener una buena diuresis. Al igual que el alopurinol, los fármacos uricosúricos están indicados en patologías que cursen con hiperuricemia, siendo la dosis usual, tanto para la benzbromarona como para la benziodarona, de 50-100 mg al día por vía oral.

Estos fármacos están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad o alergia, en insuficiencia renal grave y la benziodarona, además, en pacientes con disfunción tiroidea puesto que, aunque de forma excepcional, puede producir como efecto adverso alteraciones tiroideas.

El efecto secundario más frecuente de ambos fármacos son las alteraciones gastrointestinales, que pueden paliarse si se administran con alimentos. La benziodarona además puede producir, aunque excepcionalmente, alteraciones tiroideas debido a la presencia de yodo en su molécula.

Existen preparados farmacológicos que asocian alopurinol con benzbromarona; en este caso, el efecto hipouricemiante se consigue por dos vías distintas: disminuyendo la síntesis y facilitando la eliminación de ácido úrico.

RESUMEN

- La gota es una patología caracterizada por niveles elevados de ácido úrico en sangre; éste se puede ir depositando en distintos tejidos causando inflamación y dolor. Por tanto, el tratamiento de la gota va dirigido fundamentalmente a disminuir los niveles de ácido úrico en sangre y la inflamación. En la terapia farmacológica antigotosa se utilizan dos grupos de fármacos: los que son eficaces en el ataque agudo de gota o artritis gotosa aguda y los correctores de la hiperuricemia.
- En el primer grupo se encuentran los AINE (Ver Capítulo 15) y la colchicina. Este último fármaco tiene un efecto antiinflamatorio muy específico, selectivo y eficaz en la artritis gotosa aguda, pero es muy tóxico por lo que es preciso seguir estrictamente las pautas posológicas para evitar intoxicaciones y suprimir rápidamente su administración cuando aparezcan los primeros síntomas de toxicidad que suelen ser de tipo gastrointestinal (diarrea, vómitos y dolor abdominal).
- Los fármacos correctores de la hiperuricemia disminuyen la concentración de ácido úrico en sangre por distintos mecanismos, su principal inconveniente es que pueden agravar o precipitar un cuadro agudo de gota, especialmente el alopurinol, cuando comienzan a administrarse; para evitarlo se puede aumentar la ingesta de líquidos, alcalinizar la orina y/o administrar AINE o colchicina. No es conveniente comentar una terapia con correctores de la hiperuricemia durante una crisis gotosa aguda. Se clasifican en dos grupos, los reductores de la síntesis endógena de ácido úrico cuyo representante es el alopurinol y los fármacos uricosúricos que actúan facilitando la eliminación de dicho ácido (benzbromarona y benziodarona).
- Si se administran fármacos uricosúricos se suele recomendar al paciente que mantenga una alta ingesta de líquidos para facilitar la eliminación de ácido úrico y evitar la formación de cristales de dicho ácido a nivel renal.

BIBLIOGRAFÍA

– Lilley LL, Aucker RS. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.

– Mosquera González JM, Galdos Anuncibay P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005.

– Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

18 Fármacos antihistamínicos

Mercedes Vidal Marín

Objetivos

- Describir los principales efectos de la histamina en el organismo y relacionarlos con las acciones de los fármacos antihistamínicos.
- Identificar los fármacos antihistamínicos H1.
- Explicar el mecanismo de acción, la farmacocinética, acciones farmacológicas, efectos adversos, indicaciones y contraindicaciones de los antihistamínicos H1, así como clasificarlos en función de algunas de estas características.
- Contribuir a la utilización correcta de estos fármacos mediante la educación farmacológica del paciente y sus familiares.

INTRODUCCIÓN

Se conocen como fármacos antihistamínicos aquellos que son capaces de inhibir la acción de la histamina sobre los tejidos. La histamina 2-(4-imidazolil) etilamina es una amina que se sintetiza intracelularmente a partir del aminoácido histidina por descarboxilación. Se encuentra almacenada en gránulos secretores, principalmente en los mastocitos del tejido conjuntivo y en las células basófilas de la sangre. En estas células aparece formando un complejo iónico triple, constituido por una proteína de carácter acídico y un glucosaminoglucano que, en la mayoría de los casos, es una macroheparina. Se puede liberar por un proceso de exocitosis, que consiste en la fusión de la membrana granular con la membrana celular, vertiéndose al exterior celular el contenido de los gránulos, o por un proceso de liberación citotóxica, en el cual se rompen la membrana granular y celular, produciéndose daño celular al tiempo de la liberación.

La histamina se libera durante procesos fisiológicos y en procesos patológicos como reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad inmediata. Así, esta amina es la principal responsable de la respuesta alérgica inmediata, mediada por IgE, y que se desencadena cuando un alergeno interacciona con las moléculas de IgE unidas a los mastocitos, produciéndose cambios conformacionales y bioquímicos que, finalmente, se traducen en la degranulación del mastocito. Los efectos fisiológicos y patológicos de la histamina se desencadenan cuando ésta interacciona con sus receptores, que son de tres tipos diferentes: H1, H2 y H3.

Los receptores H1 son los que median en los síntomas alérgicos y se encuentran, fundamentalmente, en la musculatura lisa y en las terminaciones nerviosas sensitivas. Su estimulación produce relajación de la musculatura lisa vascular con vasodilatación y disminución de la resistencia vascular periférica con caída de la presión sanguínea. Así mismo, da lugar a contracción y separación de las células endoteliales vasculares con salida de las proteínas plasmáticas y el suero de los vasos, produciendo el edema característico de los procesos inflamatorios mediados por la histamina. La unión de la histamina a los receptores H1 produce contracción del músculo liso bronquial con broncoconstricción, del músculo intestinal y del útero, así como dolor y picor. Estos receptores también se encuentran en el SNC, donde la histamina es capaz de actuar como neurotransmisor. Los receptores H2 están situados en numerosos órganos (estómago, cerebro, corazón, etc.) y juegan un papel muy importante en la modulación de la secreción gástrica. El receptor H3 es el menos conocido y parece tratarse de un autorreceptor, es decir, de un receptor presináptico implicado en la autorregulación de la liberación de histamina.

ANTIHISTAMÍNICOS. GENERALIDADES

Los fármacos antihistamínicos pueden inhibir la acción de la histamina impidiendo la síntesis de ésta (hecho que tiene poco interés en clínica) inhibiendo su liberación, que es como actúan el cromoglicato disódico y el nedocromil sódico, que se utilizan por vía inhalatoria, fundamentalmente, como profilácticos del asma bronquial; y antagonizando o bloqueando de forma competitiva los receptores a los cuales se une la histamina para ejercer su acción. Atendiendo a los receptores sobre los que actúan se clasifican en:

- Antihistamínicos H1, que son antagonistas competitivos de la histamina por los receptores H1.
- Antihistamínicos H2, que son antagonistas competitivos de la histamina por los receptores H_2. Estos fármacos se usan en procesos relacionados con la secreción ácida gástrica, por lo que se estudiarán en el capítulo correspondiente.

Cuando se emplea el término antihistamínico de forma convencional, se hace referencia a los antagonistas de los receptores H1 que tienen acciones sobre la inflamación y la alergia. Los antihistamínicos H1 constituyen un amplio, pero bastante homogéneo, grupo terapéutico, ya que entre ellos no se dan diferencias muy significativas. A pesar de ello, en la práctica existe una gran variabilidad en la respuesta ante un mismo agente antihistamínico tanto en la mejoría de los síntomas como en los efectos adversos.

MECANISMO DE ACCIÓN Y ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Como se ha mencionado anteriormente, los antihistamínicos tienen su acción a nivel de los receptores H1, produciendo un bloqueo y, como consecuencia de ello, evitando la acción de la histamina. Sin embargo, muchos de ellos también se unen a receptores colinérgicos muscarínicos, lo que da lugar a manifestaciones anticolinérgicas. Además, algunos fármacos como la azelastina, cetirizina y azatadina inhiben la liberación de histamina. Debido a esto, los antihistamínicos H1 antagonizan la broncoconstricción y la contracción de la musculatura intestinal y uterina producida por la histamina; contrarrestan la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad capilar y, por tanto, el edema, así como el prurito y el dolor que origina dicha amina; y deprimen

el SNC con efecto sedante, acción que está ligada a la unión a receptores H1 en el SNC y que es más marcada con los fármacos del grupo de las etanolaminas. La acción anticolinérgica depende del compuesto y de las dosis empleadas, y algunos de ellos presentan también acción antiemética y anticinetósica, que en parte es consecuencia de sus efectos anticolinérgico y depresor del SNC.

CLASIFICACIÓN

Existen dos grupos de antihistamínicos H1 denominados de forma diversa, siendo 1ª y 2ª generación los términos más utilizados, aunque también se denominan sedantes y no sedantes, o clásicos y modernos. La eficacia terapéutica de todos ellos es similar y son tres caracteres (efecto sedante, efecto anticolinérgico y duración del efecto antialérgico) los que permiten encuadrar a los fármacos disponibles en uno u otro grupo.

En la Tabla 1 aparecen los principales fármacos antihistamínicos H1 de 1ª generación y en la Tabla 2 los antihistamínicos H1 de 2ª generación (no atraviesan la barrera hematoencefálica), así como las dosis más habituales en adultos por vía oral.

Los antihistamínicos de 1ª generación, que en general atraviesan la barrera hematoencefálica, producen más frecuentemente somnolencia y efectos anticolinérgicos y tienen una menor duración del efecto antialérgico, precisando entre dos y cuatro administraciones diarias. Los de 2ª generación carecen de efectos anticolinérgicos, la producción de somnolencia es muy inferior y su acción antialérgica es más duradera, de tal forma que suele administrarse una única dosis diaria.

FARMACOCINÉTICA

Los antihistamínicos H1 se absorben bien por vía oral y, aunque algunos presentan un importante efecto de primer paso hepático, se administran generalmente por esta vía, ya que se producen metabolitos activos. En situaciones de urgencia debe usarse la vía intravenosa y también se administran por vía tópica en forma de cremas, gotas nasales y oftálmicas.

Los antihistamínicos clásicos pasan fácilmente a través de la barrera hematoencefálica (BHE), mientras que los de 2ª generación prácticamente no la atraviesan. Por otro lado, el inicio de la acción es más tardío en estos últimos que en los clásicos, cuya acción comienza al cabo de 15 a 30 minutos después de la administración y el efecto máximo se produce en una hora.

Se metabolizan en el hígado en mayor o menor medida dependiendo del compuesto. Así, por ejemplo, la metabolización es muy baja para la cetirizina. Se eliminan por heces y por orina, tanto en forma de metabolitos como en forma inalterada.

Tabla 1. Antihistamínicos de primera generación

FÁRMACOS	DOSIS MÁS USUAL POR VÍA ORAL EN ADULTOS
AZATADINA	1-2 mg/12 h
DEXCLORFENIRAMINA	2 mg/4-6 h
CLEMASTINA	1 mg/12 h
DIFENHIDRAMINA	25-50 mg/8-6 h
DIMENHIDRINATO	50-100 mg antes de iniciar el viaje
HIDROXICINA	25-100 mg/6-8 h
PROMETAZINA	12,5-25 mg/6-12 h
CIPROHEPTADINA	4 mg/6-8 h

Tabla 2. Antihistamínicos de segunda generación

FÁRMACOS	DOSIS MÁS USUAL POR VÍA ORAL EN ADULTOS
AZELASTINA	Atomizador nasal, colirio
EBASTINA	10 mg/24 h
FEXOFENADINA	60 mg/12 h
LORATADINA	10 mg/24 h
LEVOCABASTINA	Atomizador nasal, colirio
MIZOLASTINA	10 mg/24 h
CETIRIZINA	10 mg/24 h
LEVOCETIRIZINA	5 mg/24 h
RUPATADINA	10 mg/24 h
MEQUITAZINA	5 mg/12 h
TERFENADINA	60 mg/12 h

INDICACIONES

Los usos clínicos más importantes son:

Rinitis alérgica estacionaria y perenne o crónica

Estas reacciones alérgicas se producen cuando los individuos genéticamente susceptibles se ponen en contacto con alergenos, siendo los más comunes los pólenes, ácaros del polvo, sustancias alergénicas de origen animal y esporas provenientes de hongos. La estacionaria se caracteriza por rinorrea acuosa, lagrimeo, congestión nasal, estornudos, prurito nasal, ocular, ótico y faríngeo. En la crónica, el síntoma principal es la obstrucción nasal. Los antihistamínicos son capaces de impedir la acción

de la histamina liberada durante la fase temprana de la reacción alérgica. Reducen la coriza (picor nasal), los estornudos, la rinorrea y la conjuntivitis. Son poco eficaces en el control de la congestión nasal. Por ello, los pacientes con rinitis alérgica estacional experimentan una buena respuesta con antihistamínicos H1, mientras que en la perenne la respuesta es moderada, ya que predomina el componente congestivo (Ver Imagen 1).

Urticaria y angioedema

La urticaria se caracteriza por la aparición de habones, lesiones eritema-edematosas y pruriginosas que se resuelven en minutos o pocas horas. Si el proceso envuelve a la dermis profunda y tejido subcutáneo, se habla de angioedema. El tratamiento sintomático de elección son los antihistamínicos H1 por vía sistémica.

Dermatitis atópica

La dermatitis es una alteración de la piel caracterizada por una inflamación superficial que cursa con enrojecimiento, edema, exudación, formación de vesículas, descamación y prurito especialmente persistente. Las reacciones de hipersensibilidad tipo I son las responsables de la dermatitis atópica. El tratamiento combina el cuidado de la piel y corticoides en primer lugar. El papel de los antihistamínicos H1 de 2ª generación, como alivio del prurito en la dermatitis atópica, ha sido poco estudiado. Se consideran más eficaces los anti H1 clásicos, factor atribuido fundamentalmente a su acción sedante.

Imagen 1. Síntoma de la rinitis

Cinetosis y vómitos

Algunos antihistamínicos, como el dimenhidrinato, previenen la cinetosis o el mareo de viaje al bloquear la propagación de los impulsos emetógenos aferentes a nivel de los núcleos vestibulares. Por otro lado, antihistamínicos como el clorhidrato de prometazina son útiles en el control y prevención de las náuseas y vómitos asociados a ciertos tipos de anestesia y cirugía.

Insomnio

Los antihistamínicos más sedantes, como la difenhidramina, se usan a veces en el tratamiento del insomnio o para facilitar el sueño.

Anorexia

La ciproheptadina posee acción estimulante del apetito por su acción antiserotoninérgica, por lo que se puede emplear en pacientes con anorexia.

EFECTOS ADVERSOS

Alrededor de un 75% de los pacientes en tratamiento con antihistamínicos H1 presentan algún efecto adverso. El más frecuente es la sedación, que está en relación con la capacidad para atravesar la BHE y que puede ir desde ligera somnolencia hasta sueño profundo. Es importante informar al paciente de dicho efecto y avisarle de que no podrá realizar actividades que requieran un grado de atención elevada como conducir o manejar maquinaria peligrosa.

Otros efectos a nivel del SNC son cefaleas, vértigos, zumbidos en los oídos, incoordinación y visión doble. También pueden producir efectos estimulantes a nivel del SNC como nerviosismo, ansiedad, temblor, irritabilidad, alucinaciones y delirio. Estos efectos estimulantes son más frecuentes en edades pediátricas.

Por su acción anticolinérgica pueden producir sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria y estreñimiento.

A nivel gastrointestinal se han descrito anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor epigástrico.

Sobre el aparato cardiovascular se han descrito taquicardia e hipertensión. Hay que resaltar que algunos antihistamínicos de 2ª generación como la terfenadina han sido relacionados con efectos cardiotóxicos severos

con alargamiento del intervalo QT del electrocardiograma y riesgo de desarrollar arritmias ventriculares.

En resumen, los efectos adversos más frecuentes con relación a la toma de cualquier antihistamínico H1 son la sedación, seguido de cefalea, fatiga y sequedad de boca. Los antihistamínicos de 2ª generación producen una menor incidencia de efectos adversos que los clásicos. No obstante, hay que tener en cuenta la diferente susceptibilidad individual a dichos efectos adversos. Los de 2ª generación, en principio, exentos de efectos sedantes y anticolinérgicos, pueden llegar a producirlos en pacientes susceptibles. Debido a esta variabilidad en la respuesta es necesario advertir a los pacientes tratados con antihistamínicos H1 de 2ª generación sobre la conveniencia de no conducir ni manejar maquinaria peligrosa, en los primeros días de tratamiento, hasta comprobar que no se produce somnolencia.

INTERACCIONES

Las principales interacciones farmacológicas de los antihistamínicos H1 se producen con fármacos que poseen actividad depresora a nivel del SNC como hipnóticos o analgésicos narcóticos. Dicha actividad depresora se ve potenciada si se administran conjuntamente estos fármacos. Así mismo, el uso conjunto de antihistamínicos H1 y alcohol potencia los efectos depresores a nivel del SNC de ambos.

Por otro lado, los efectos anticolinérgicos de fármacos como las fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y los parasimpaticolíticos pueden potenciarse al administrarse conjuntamente con antihistamínicos H1.

Con respecto a los antihistamínicos de 2ª generación, aunque prácticamente no tienen efectos adversos anticolinérgicos ni depresores del SNC, se recomienda precaución si se administran con fármacos depresores del SNC y con fármacos que posean acción anticolinérgica.

En este grupo, las interacciones más importantes se producen con fármacos que inhiben el sistema microsomal hepático, ya que provocan un aumento de los niveles plasmáticos de antihistamínicos y aumenta el riesgo de toxicidad cardiaca. Entre estos fármacos que inhiben el metabolismo hepático se encuentran antifúngicos como el ketoconazol e itraconazol, macrólidos como eritromicina y claritromicina, y otros como ritonavir, cimetidina, ciclosporina, nifedipina, fluvoxamina y cisaprida.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Estos fármacos están contraindicados en caso de hipersensibilidad a los mismos. En caso de insuficiencia renal o hepática, se aconseja ajustar las dosis al grado de insuficiencia.

Se ha propuesto que los antihistamínicos reducen el volumen de las secreciones bronquiales, con aumento de la viscosidad y dificultando la expectoración bronquial, lo que puede dar lugar a obstrucción respiratoria con exacerbación de los episodios asmáticos.

Se aconseja, por esta razón, vigilancia clínica en pacientes con enfisema o bronquitis crónica, así como en asmáticos con historial de alteraciones respiratorias tras el uso de antihistamínicos.

Es conveniente evitar la exposición directa al sol, ya que con algunos antihistamínicos H1 se ha observado aumento de la sensibilidad de la piel al sol con fotodermatitis.

No se podrán realizar actividades que requieran un grado de atención elevada, como conducir o manejar maquinaria peligrosa, durante la utilización de estos fármacos, sobre todo en los primeros días de tratamiento.

RESUMEN

- Los fármacos antihistamínicos son aquellos capaces de inhibir la acción de la histamina sobre los tejidos. Cuando se usa el término antihistamínico de forma convencional, se hace referencia a los antagonistas de los receptores H1, que tienen acciones sobre la inflamación y la alergia. Estos fármacos son antagonistas competitivos de la histamina por los receptores H1.

- Existen dos grupos de antihistamínicos H1 denominados de forma diversa siendo 1ª y 2ª generación los términos más utilizados, aunque también se los conoce como sedantes y no sedantes o clásicos y modernos. La eficacia terapéutica de todos ellos es similar y son tres caracteres (efecto sedante, efecto anticolinérgico y duración del efecto antialérgico) los que permiten encuadrar a los fármacos disponibles en uno u otro grupo.

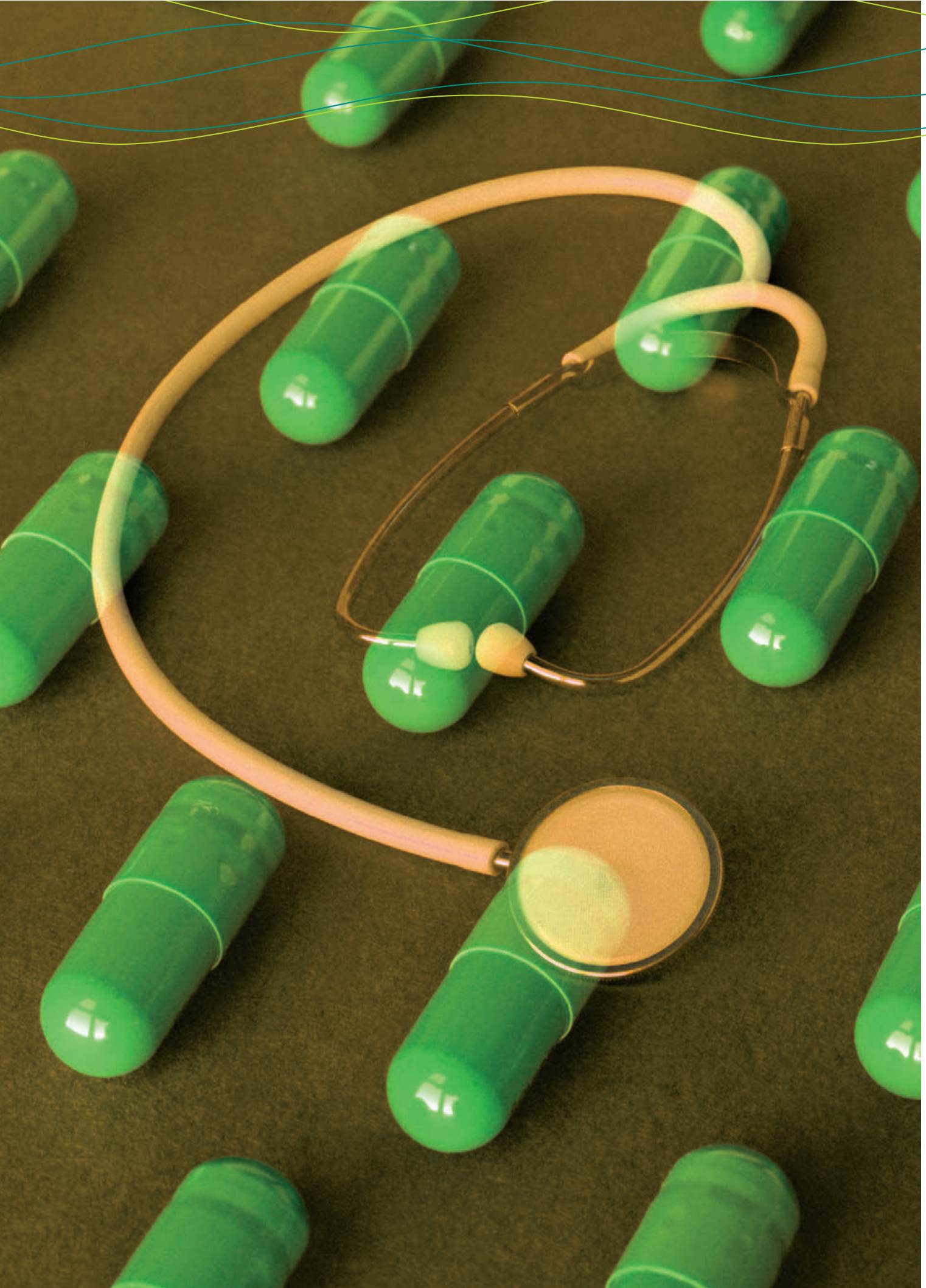
- Los antihistamínicos son capaces de impedir la acción de la histamina liberada durante la fase temprana de la reacción alérgica. Se emplean mucho en clínica, sobre todo por vía oral, en el tratamiento de reacciones alérgicas como rinitis, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, etc.; aunque también en la cinetosis, como antieméticos, como sedantes y para aumentar el apetito.

- El efecto adverso que producen con más frecuencia es la sedación, que puede ir desde ligera somnolencia hasta sueño profundo. Es importante informar al paciente de dicho efecto y avisarle de que no podrá realizar actividades que requieran un grado de atención elevada como conducir o manejar maquinaria peligrosa. Los de 2ª generación, en principio exenta de efectos sedantes y anticolinérgicos, pueden llegar a producir estos en pacientes susceptibles. Debido a esta variabilidad en la respuesta, es necesario advertir a los pacientes tratados con antihistamínicos H1 de 2ª generación sobre la conveniencia de no conducir ni manejar maquinaria peligrosa, en los primeros días de tratamiento, hasta comprobar que no se produce somnolencia.

- Es importante tener presente que el uso conjunto de antihistamínicos H1 y alcohol potencia los efectos depresores a nivel del SNC de ambos. Hay que resaltar que algunos antihistamínicos de 2ª generación como el astemizol y la terfenadina han sido relacionados con efectos cardiotóxicos severos.

BIBLIOGRAFÍA

- Alergia. Panorama Actual Med 2001; 25(242):251-262.
- Arrazola Saniger M. Fármacos antihistamínicos y antiserotonínicos. En: Castells S, Hernández M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000. p. 79-86.
- Brunton LL, Lazo JS, Parker Kl. Goodman & Gilmar. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2006.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. 2ª ed. Madrid: CGCOF; 2003.
- Pacheco E, Cabrera L. Histamina, antihistamínicos H1. En: Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Serie manuales de enfermería. Barcelona: Masson; 2000. p. 249-254.
- Rodríguez Paredes A, González JL. Datos sobre seguridad de los antihistamínicos obtenidos de ensayos clínicos publicados. Allergol Inmunopathol 2000; 28(5):272-277.
- Tabar Purroy AI, Agudo Pascual C. Antihistamínicos H1 de segunda generación. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra 2001; 9(1):20-27.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.
- Walsh GM, Annunziato L, Frossar N. New insights into the second generation antihistamines. Drugs 2001; 61(2):207-236.



BLOQUE

V

FARMACOLOGÍA DEL MEDIO INTERNO Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

19 Fármacos diuréticos

20 Farmacología de la coagulación sanguínea

21 Fármacos inotrópicos

22 Fármacos antiarrítmicos

23 Fármacos antianginosos

24 Fármacos antihipertensivos

25 Fármacos hipolipemiantes

26 Fármacos antianémicos

27 Fluidoterapia

19 Fármacos diuréticos

Marta Gago Cabezudo

Objetivos

- Identificar los diferentes subgrupos farmacológicos.
- Describir el mecanismo de acción de los fármacos diuréticos.
- Conocer las características farmacocinéticas de los principales fármacos, asegurando su correcta administración.
- Determinar las acciones farmacológicas y sus aplicaciones clínicas más importantes.
- Detectar la aparición de reacciones adversas tras la administración de estos fármacos.
- Contribuir al correcto uso de estos medicamentos, asegurando su mayor eficacia con el mínimo riesgo.

INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad se han usado diversos agentes con el fin de aumentar la excreción urinaria utilizando extractos de diversas plantas, como las flores y raíces de la ortiga mayor (*Urtica dioica L.*), las hojas de abedul (*Betula pendula L.*), el fruto del enebro común (*Juniperus communis L.*), el rizoma de la grama de las boticas (*Agropyrum repens Beauv.*) o los estilos del maíz (*Zea mays L.*), entre otros muchos.

Los fármacos diuréticos se caracterizan por aumentar la excreción renal de solutos y agua. Actualmente existen fármacos, esencialmente con actividad diurética, que gozan de una alta efectividad, sin que, no obstante, puedan ser calificados como "diuréticos ideales". Para obtener esta calificación sería preciso, desde una visión farmacológica, que aglutinaran los siguientes factores:

- Acción sostenida y de aparición gradual.
- Alta acción natriurética, sin excreción excesiva de potasio.
- Excreción equilibrada de sodio y cloruro.
- Nula o escasa toxicidad, sin ocasionar reacciones de hipersensibilidad.

Atendiendo a su eficacia diurética, y tomando en consideración su mecanismo de acción (Ver Cuadro 1) y su estructura química, se pueden clasificar los fármacos diuréticos del siguiente modo:

- De máxima eficacia (eliminación de Na^+ superior al 15%).
  - Sulfamoilbenzoatos.
  - Derivados del ácido fenoxiacético.
- De eficacia mediana (eliminación de Na^+ entre 5-10%).
  - Benzotiadiazinas.
  - Derivados de benzotiadiazinas.
- De eficacia ligera (eliminación de Na^+ inferior al 5%).
  - Ahorradores de potasio.
  - Osmóticos.
  - Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

DIURÉTICOS DE MÁXIMA EFICACIA

Los fármacos diuréticos de máxima eficacia o "de alto techo" producen una diuresis copiosa y de corta duración. Son también denominados diuréticos "de asa" por su mecanismo de acción. La excreción de Na^+ que inducen estos fármacos es superior al 15%.

Mecanismo de acción y efectos farmacológicos

Son secretados en la luz tubular por acción del sistema de transporte activo de ácidos orgánicos situados en el túbulo proximal, o bien, si son de marcada lipofilia, por difusión pasiva (bumetanida).

Actúan sobre todo a nivel de la rama gruesa ascendente del asa de Henle, concretamente sobre la membrana luminal de las células epiteliales, al inhibir un sistema electroneutro de cotransporte Na^+- K^+-$2Cl^-$. Derivado de esta acción se inhibe la reabsorción activa de Na^+ y Cl^- aumentando su excreción.

Aumentan también la eliminación de K^+ porque el aumento de la carga de Na^+ que llega al túbulo distal conlleva un incremento en el intercambio con K^+ a ese nivel. No obstante, la eliminación de K^+ es inferior a la producida por las tiazidas.

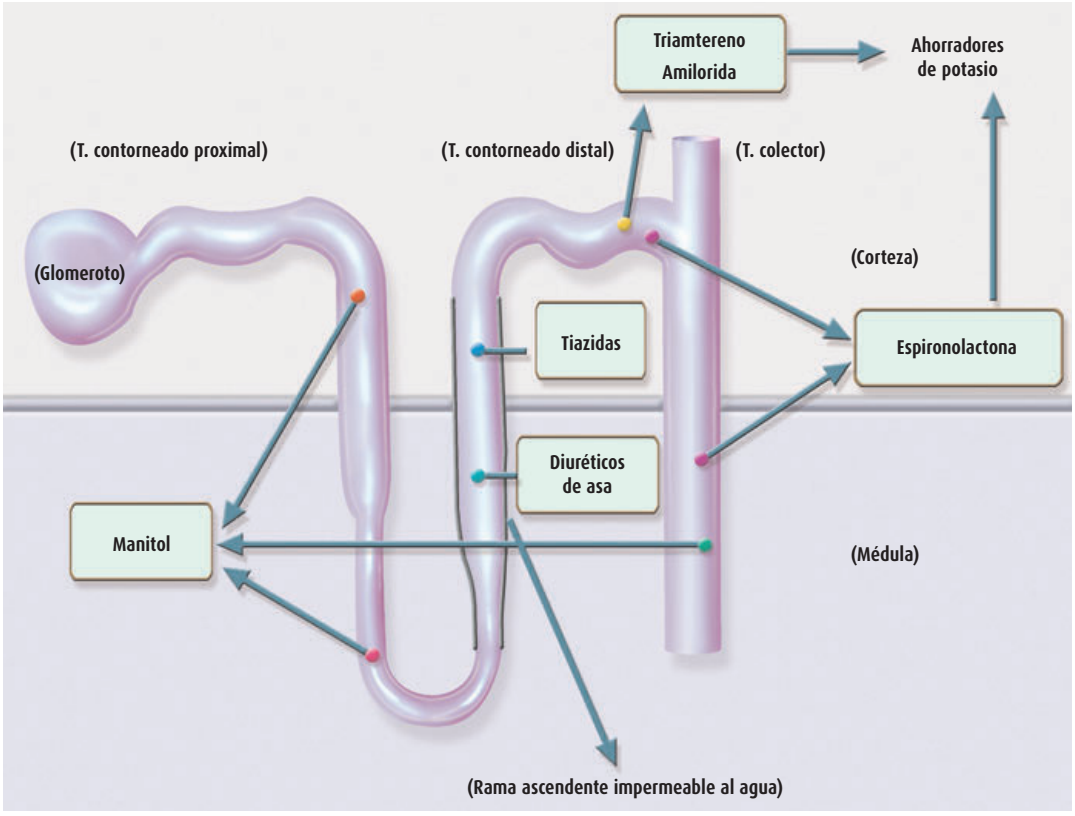
Aumentan, asimismo, la eliminación de Ca_2^+ y Mg_2^+, por inhibición de su reabsorción, que en el caso de la furosemida es alto, y tienen efecto vasodilatador renal por estimulación de la síntesis de prostaglandinas intrarrenales. Producen, principalmente la furosemida, dilatación del sistema venoso, por lo que reducen la precarga. Este efecto aparece antes que la acción diurética y puede ser utilizado en el tratamiento del edema agudo de pulmón. En el tratamiento crónico, al igual que otros diuréticos, producen una reducción de la presión arterial.

Farmacocinética

La vía oral es la vía de elección. La biodisponibilidad de la furosemida es del 50%, de la bumetanida, del 95%, de la torasemida, del 80-90%, de la piretamida, del 85-90% y la del ácido etacrínico, mayor del 90%.

Inician su acción en 10 ó 30 minutos, con excepción de la piretamida, que tiene un inicio de acción de 90 minutos. El efecto máximo se produce a los 20 ó 40 minutos, con una duración de 4-6 horas. Por vía intravenosa,

Cuadro 1. Lugar de acción de los diuréticos en la neurona



el inicio de la acción se produce en dos minutos, no alcanzándose mayor intensidad del efecto diurético, pero la ototoxicidad (pérdida de audición y vértigo) es más frecuente por esta vía debido a las variaciones en la composición de la endolinfa.

Se unen intensamente a proteínas plasmáticas (95%), se metabolizan de forma variable y su vía de excreción es preferentemente renal.

La furosemida se metaboliza (30%) por glucoconjugación, el 70% se excreta en forma libre por vía renal. La bumetanida es excretada mayoritariamente con la orina (80%), el 50% en forma inalterada y el resto metabolizado en el citocromo P450 a nivel hepático; la piretanida se elimina sin metabolizar por la orina; la torasemida es metabolizada en un 75- 80% en el citocromo P450 a nivel hepático, siendo excretado mayoritariamente (70-85%) con la orina, en un 25% en forma inalterada (Ver Tabla 1).

Reacciones adversas

Derivan de su propia acción diurética, siendo su incidencia y gravedad dependientes de la intensidad del tratamiento y de la enfermedad de base. Destacan:

- Hiponatremia y reducción del volumen extracelular, que puede ocasionar hipotensión, deshidratación y reducción de la filtración glomerular. En ocasiones se presenta hiponatremia dilucional que cursa con edema, formándose por un balance positivo de agua que diluye el sodio, aunque esté en exceso. Se debe suprimir el tratamiento y controlar la ingesta de agua y sodio.
- Alcalosis hipoclorémica e hipopotasemia, debido principalmente al aumento de ión sodio que llega al túbulo distal, por lo que se produce un aumento en el intercambio con hidrogeniones e ión potasio, que estará incrementado si se activa el sistema renina-angiotensina. Puede derivar en arritmias cardiacas.
- Hipomagnesemia, que puede aumentar el riesgo de producción de arritmias cardiacas.
- Hipocalcemia.
- Hiperuricemia.
- Hiperglucemia.
- Ototoxicidad, que se presenta en forma de vértigo y pérdida de la audición, generalmente reversibles. Se producen estos efectos con mayor frecuencia al administrar los fármacos por vía intravenosa rápida a dosis altas, y se ha relacionado principalmente con el ácido etacrínico, aunque también se puede producir con los demás diuréticos de asa.

Tabla 1. Principales características farmacocinéticas de algunos fármacos diuréticos

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD %	T. MÁX. H.	UNIÓN A PROTEÍNAS %	T. ½ H.	INICIO ACCIÓN H.	DURACIÓN ACCIÓN H.
Furosemida	50-65	1-2	98	0,5-1,5	0,5-1	2-4
Bumetanida	60-90	0,5-2	95	3-3,5	0,5-1	5-6
Hidroclorotiazida	60-80	3-4	40-60	5-13	2	6-12
Clortalidona	65	15-50	50-75	35-55	12-40	24-72
Espironolactona	90	1-2	90	13-24	24-48	48-72
Triamtereno	55	2-4	50-55	1,5-2,5	2-4	8
Acetazolamida	–	1-3	60-95	4-6	1	8-12

- Menos frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad (nefritis intersticial), fotosensibilidad, molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea), visión borrosa, cefaleas y parestesias.

Contraindicaciones

El uso de estos fármacos está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a los mismos.

Se administrarán con precaución en pacientes con diabetes, gota (hiperuricemia) y trastornos de la audición (sordera). Asimismo, hay que modificar la dosificación en caso de insuficiencia hepática o insuficiencia renal. Por la posible aparición de fotosensibilidad no se aconseja una exposición prolongada al sol.

Se ha de observar precaución en su administración a mujeres embarazadas, ya que estos fármacos atraviesan la barrera placentaria, lo cual puede conllevar riesgos innecesarios, principalmente, en el primer trimestre del embarazo.

Al ser excretados con la leche materna, aunque no se han observado efectos adversos en lactantes, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar su uso.

Interacciones

Si se emplean conjuntamente con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se reduce la actividad diurética.

En asociación con antibióticos aminoglucósidos o cefalosporinas aumenta el riesgo de ototoxicidad.

Administrados con anticoagulantes orales se produce un aumento del efecto anticoagulante.

En asociación con glucósidos cardiacos pueden aumentar el riesgo de arritmias.

Su vinculación con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) conlleva una posible potenciación de la toxicidad a nivel renal y riesgo de hipotensión.

El uso conjunto con probenecid puede producir un aumento de los niveles séricos del diurético con disminución del efecto, por inhibición del transporte activo al túbulo proximal del fármaco diurético.

Indicaciones terapéuticas

- Edema, ya esté asociado a insuficiencia cardiaca, enfermedad renal (en síndrome nefrótico con precaución al estar reducida la volemia), enfermedad hepática (cirrosis, ascitis, etc.) o enfermedad pulmonar (edema agudo de pulmón). Asimismo, se encuentran indicados en edemas subsiguientes a quemaduras. Además, se utilizan como coadyuvantes en casos de edema cerebral.
- Hipertensión arterial leve a moderada, bien en tratamiento único o asociado a otros agentes antihipertensivos.
- Crisis hipertensivas, junto a otras medidas hipotensoras.
- Insuficiencia cardiaca aguda, especialmente con edema de pulmón, junto a otras medidas terapéuticas.
- Intoxicaciones, con el objeto de producir diuresis forzada. Su efectividad es mayor si el tóxico se une escasamente a proteínas plasmáticas y se excreta en forma activa por orina.
- Insuficiencia renal, ya sea aguda o crónica.

DIURÉTICOS DE EFICACIA MEDIANA

Están representados por las benzotiadiazinas y sus derivados, conocidos generalmente como tiazidas.

Aumentan de forma moderada la eliminación de NaCl y H_2O, elevándose la fracción de Na^+ eliminada entre el 5 y el 10%.

Mecanismo de acción y efectos farmacológicos

Actúan, fundamentalmente, a nivel del túbulo contorneado distal, inhibiendo el sistema electroneutro de cotransporte Na^+-Cl^- en la superficie luminar, disminuyendo la reabsorción activa de Na^+ y aumentando su excreción (natriuresis), así como la excreción de Cl^- y agua. Entre estos fármacos destaca la xipamida por su gran eficacia, que se aproxima a la de los diuréticos del asa.

Incremento ligeramente la eliminación de HCO_3^- como consecuencia de una escasa inhibición de la anhidrasa carbónica en el túbulo proximal.

Aumentan también la eliminación de K^+, ya que al aumentar la carga de Na^+ en el túbulo distal aumenta a su vez su posibilidad de intercambio con K^+, estando además disminuida la concentración de H^+ a este nivel por la inhibición de la anhidrasa carbónica. Esta excreción de K^+ es superior a la inducida por diuréticos del asa.

A diferencia de los diuréticos del asa, reducen la eliminación urinaria de Ca_2^+ y pueden dar lugar a concentraciones séricas de calcio ligeramente elevadas e intermitentes. Con relación al Mg_2^+, su excreción está ligeramente aumentada.

También producen un cierto descenso de la resistencia vascular periférica, además de ocasionar disminución de la volemia, por lo que tienen acción hipotensora. Inhiben la secreción tubular activa de ácido úrico por fenómenos de competencia con los mecanismos de transporte para ácidos débiles en el túbulo contorneado proximal, ocasionando hiperuricemia.

Reducen la tolerancia a la glucosa, al tiempo que producen hiperglucemia, posiblemente por inhibición de la liberación de insulina en las células ß-pancreáticas, además de ocasionar un incremento de la glucogenolisis e inhibición de la glucogénesis.

Farmacocinética

Estos fármacos se absorben bien por vía oral, con biodisponibilidades del orden del 60-95%. En casos de insuficiencia cardiaca hay que tener en cuenta que suele disminuir la velocidad de absorción.

La unión a proteínas plasmáticas es en general alta (80-95%). La hidroclorotiazida se sitúa entre valores del 40-60% aunque se acumula en hematíes, obteniendo concentraciones tres veces y media superiores que las plasmáticas; la clortalidona también se une fuertemente a los glóbulos rojos.

El porcentaje de metabolización es variable.

La excreción se produce competitivamente, en cantidades variables, por transporte activo en el túbulo proximal. Este transporte puede ser inhibido por el probenecid. El transporte se produce, asimismo, en competencia con la secreción de ácido úrico.

La clortalidona es excretada en la orina en forma inalterada (35-60%) y parcialmente en las heces. Por su parte, la hidroclorotiazida no se metaboliza, siendo eliminada, prácticamente en su totalidad, en la orina en forma inalterada. La vida media de eliminación es muy variable, mientras que la de la clorotiazida es aproximadamente de 1,5 horas, la de la hidroclorotiazida alcanza las 5-13 horas, la de la xipamida aproximadamente 7 horas, entre 10-20 horas la de la indapamida y la vida media de la clortalidona oscila entre las 35-55 horas.

Reacciones adversas

La mayor parte de sus efectos adversos están relacionados con su actividad diurética, pudiendo inducir hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipopotasemia e hiperuricemia.

También pueden producir hiperglucemia. En pacientes diabéticos puede ser necesario un ajuste de dosis de los fármacos antidiabéticos, incluida la insulina. Una diabetes mellitus latente se puede hacer manifiesta durante la terapia tiazídica.

Producen a veces reacciones de hipersensibilidad, desde sus formas más leves, como exantemas cutáneos, a excepcionalmente, alteraciones hematológicas como anemia hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis o leucopenia.

Con menor frecuencia se presentan otras reacciones adversas, tales como sequedad de boca, sedación, somnolencia, dolor, hipomagnesemia, hipocalciuria, molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento o diarrea), cefalea, mareos, fotosensibilidad, hipotensión ortostática, parestesia, impotencia sexual, edema pulmonar, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Contraindicaciones

Están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a las tiazidas y sulfamidas, así como en pacientes con accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min), anuria e insuficiencia hepática grave.

Es necesario administrarlos con precaución en pacientes con diabetes (en estos casos hay que realizar un especial control clínico), hiperlipemia, hipertrofia prostática, gota (hiperuricemia) e hipercalcemia. Se debe adecuar la dosificación en caso de insuficiencia renal e insuficiencia hepática, puesto que pequeñas alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático. No es recomendable una exposición prolongada al sol ante el riesgo de aparición de manifestaciones de fotosensibilidad.

En cuanto a su administración a mujeres embarazadas, es preciso mostrar una especial precaución, ya que estos fármacos atraviesan la barrera placentaria y, aunque no existen estudios adecuados y bien controlados en humanos, se ha sugerido una posible asociación del uso de diuréticos tiazídicos con defectos congénitos y otros riesgos para el feto o recién nacido (hipoglucemia, trombocitopenia, ictericia, anemia hemolítica y desequilibrios electrolíticos), por lo que su uso puede conllevar riesgos innecesarios, principalmente en el primer trimestre del embarazo.

Se excretan con la leche materna en baja proporción. Aun así, los diuréticos tiazídicos pueden suprimir la lactancia durante el primer mes, no obstante, la Academia Americana de Pediatría (AAP) considera su uso compatible con la lactancia materna. No se han observado efectos adversos en lactantes.

Interacciones

El uso de tiazidas con antidiabéticos (glibenclamida, insulina, tolbutamida) puede producir inhibición del efecto hipoglucemiante, por reducción de la liberación pancreática de insulina.

En asociación con anticoagulantes (warfarina) o uricosúricos puede producir una inhibición de los efectos respectivos.

La aplicación conjunta con ß-bloqueantes adrenérgicos (propranolol) puede conllevar una posible potenciación de su toxicidad al adicionarse sus efectos hiperglucemiantes.

La administración conjunta con digitálicos (digoxina) produce una posible potenciación de la toxicidad del digitálico, debido a la eliminación de potasio causada por el diurético, con riesgo de aparición de arritmias.

Se ocasiona, asimismo, una posible potenciación de toxicidad, con presencia de hipopotasemia, cuando se administra con inhibidores de la angiotensina convertasa (captoprilo, enalaprilo).

Puede darse una inhibición del efecto diurético por su aplicación con resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol), debido a una reducción de su absorción oral.

Al administrarse con sales de litio (carbonato de litio) se puede originar una potenciación de la acción y/o toxicidad del litio por acumulación orgánica.

Si se administran tiazidas con sales de calcio es posible la aparición de hipercalcemia, por adición de sus efectos sobre los niveles de calcio.

El uso junto con probenecid produce aumento de los niveles séricos del diurético con disminución del efecto, por inhibición del transporte activo al túbulo proximal del fármaco diurético.

Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión arterial leve o moderada: de origen renal y/o esencial.
- Hipertensión grave, en asociación con otros fármacos antihipertensores, lo que permite emplear una menor dosis de estos últimos.
- Edemas debidos a insuficiencia cardiaca, renal y hepática leve o moderada. Asimismo, en edemas premenstruales e idiopáticos.
- Diabetes insípida renal, siempre y cuando no esté indicado el tratamiento con hormona antidiurética.
- Hipercalciuria idiopática, como tratamiento preventivo de concentraciones calcáreas urinarias.

En la Tabla 2 se recogen las dosis más frecuentes de utilización de diuréticos de máxima y mediana eficacia en el tratamiento de la hipertensión.

DIURÉTICOS DE EFICACIA LIGERA

En este grupo se incluyen diversos tipos de fármacos diuréticos que tienen la característica común de elevar la eliminación de Na^+, pero en una proporción inferior al 5%. Dentro de este grupo se diferencian los siguientes

Tabla 2. Dosis más frecuentes de diuréticos en el tratamiento de la hipertensión

FÁRMACO	DOSIS RECOMENDADA PARA ADULTOS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN mg/DÍA
Furosemida	Dosis inicial: 20-80 / Dosis de mantenimiento: 20-40
Torasemida	Dosis de inicio: 2,5 (aumentando si es necesario a 10)
Hidroclorotiazida	25-100
Hidroclorotiazida/Amilorida	50/5-100/10
Clortalidona	25-50
Indapamida	2,5
Espironolactona	50-100

subgrupos: diuréticos ahorradores de potasio, diuréticos osmóticos y diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Diuréticos ahorradores de potasio

Su acción diurética es escasa, ya que sólo aumentan la fracción de eliminación de Na^+ en un 5%. No afectan a la excreción renal de K^+. Actúan, principalmente, a nivel del túbulo contorneado distal y conducto colector.

Existen dos subgrupos:

- Antagonistas de la aldosterona.
- Agentes que actúan directamente inhibiendo la reabsorción de Na^+ y secundariamente la secreción de K^+.

Antagonistas de la aldosterona

La espironolactona y el canreonato de potasio actúan como antagonistas de la aldosterona a la que inhiben de manera competitiva y reversible a nivel de su receptor específico que se encuentra en el citoplasma de las células epiteliales del túbulo distal. Así se impide que la aldosterona active la síntesis de proteínas necesarias para facilitar la reabsorción del Na^+ y Cl^-. Cuanto más contribuya la aldosterona a la reabsorción de Na^+, más eficaces serán estos fármacos.

Farmacocinética

Se administran generalmente por vía oral. La biodisponibilidad de la espironolactona es del 90%, aunque varía dependiendo de la formulación empleada. Los alimentos aumentan ligeramente la biodisponibilidad. La unión a proteínas plasmáticas es elevada. La espironolactona es ampliamente metabolizada a nivel hepático, con formación de metabolitos activos, aunque con menor actividad. La canrenona es uno de los metabolitos formados.

Se excretan mayoritariamente con la orina. La espironolactona se excreta en un 30% en forma inalterada, siendo su semivida de eliminación de 2 horas. En el caso de la canrenona se eleva a 13-24 horas.

El canreonato potásico es un profármaco que se metaboliza a canrenona, que es la sustancia con actividad farmacológica.

El periodo de latencia observado al administrar estos fármacos se explica por el tiempo que tardan en desaparecer los efectos inducidos por la aldosterona.

Efectos adversos

Los efectos adversos más característicos son: hiperpotasemia, que puede tener consecuencias graves y difíciles de tratar, hiponatremia ligera y, excepcionalmente, acidosis metabólica.

Se pueden producir otros efectos adversos como: alteraciones digestivas (diarrea, vómitos, sequedad de boca, dispepsia, gastritis, calambres abdominales) y depresión a nivel del SNC (sedación, confusión, cefalalgia y ataxia).

Con cierta frecuencia (10-25%) se puede dar mastalgia, ginecomastia, amenorrea, metrorragia y sequedad de piel. En tratamientos prolongados y a dosis altas pueden producir impotencia sexual o disminución de la libido.

Contraindicaciones

Están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a estos fármacos, así como en pacientes con hiperpotasemia.

En diabéticos hay que realizar un especial control clínico y modificarse la dosificación en caso de insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

En mujeres embarazadas no se recomienda la administración de espironolactona a causa de sus posibles efectos antiandrogénicos.

La canrenona se excreta en leche materna, recibiendo el lactante un máximo estimado del 0,2% de la dosis materna diaria. Los posibles efectos en el recién nacido son desconocidos, no obstante, la AAP considera su uso compatible con la lactancia.

Interacciones

Existen estudios en los que se ha registrado una posible inhibición del efecto diurético al ser empleados conjuntamente con AINE tipo ácido acetilsalicílico.

La administración conjunta con anticoagulantes orales (warfarina) puede producir disminución del tiempo de protrombina (24%).

Se ha observado aumento de acidosis metabólica al usarlos con colestiramina.

Si se administran con digitálicos (digoxina, digitoxina), se puede producir una potenciación de la acción y/o toxicidad del digitálico, por desplazamiento de su unión a los tejidos, con el consiguiente aumento de sus niveles plasmáticos.

De su utilización con inhibidores de la angiotensina convertasa (captoprilo, enalaprilo) o con sales de potasio (cloruro de potasio) se puede derivar una potenciación de toxicidad con presencia de hiperpotasemia.

Es posible la aparición de cuadros tóxicos por acumulación de litio al emplearlos conjuntamente con sales de litio.

La administración conjunta de diuréticos ahorradores de potasio y de alimentos con contenido relativamente elevado de potasio puede conducir a hiperpotasemia debido a una descompensación entre el aporte y la eliminación del electrolito.

Indicaciones terapéuticas

- Edemas asociados con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática o síndrome nefrótico.
- Hiperaldosteronismo primario (diagnóstico y tratamiento) y secundario.

- Hipertensión, solo o en unión a otros agentes antihipertensivos como tiazidas o diuréticos de máxima eficacia, para minimizar pérdidas de potasio y potenciar la acción.
- Tratamiento y prevención de la hipopotasemia en aquellas situaciones en las que los suplementos de potasio se consideren inadecuados.

Agentes que actúan directamente inhibiendo la reabsorción de Na^+ y secundariamente la secreción de K^+

El triamtereno y la amilorida actúan inhibiendo la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ y de H^+ a nivel de la superficie luminal del túbulo contorneado distal y comienzo del tubo colector. Provocan una moderada saluresis y elevan el pH urinario.

Farmacocinética

Se suelen administrar por vía oral. La biodisponibilidad de triamtereno es mayor que la de amilorida.

El triamtereno se une a proteínas plasmáticas en un 50-55%. Es metabolizado en el hígado a hidroxitriamtereno con importante acción farmacológica, siendo excretado mayoritariamente con la orina (del 7-10% en forma inalterada). Su semivida de eliminación es de 1,5-2,5 horas (10 horas en caso de insuficiencia renal grave).

La amilorida se excreta por vía renal sin metabolizar. Su vida media oscila entre 6 y 9 horas.

Reacciones adversas

La hiperpotasemia es la reacción más destacada, principalmente en pacientes ancianos, diabéticos o con alteración de la función renal. Pueden ocasionar hiponatremia y, excepcionalmente, acidosis metabólica.

Otras posibles reacciones adversas son: alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento), mareos, calambres musculares, erupciones exantemáticas, prurito, cefalea y trastornos de la acomodación visual. Rara vez puede aparecer hipotensión ortostática, incremento de los valores de nitrógeno ureico en sangre, fotosensibilidad, nefrolitiasis y anemia megaloblástica en pacientes con reserva escasa de ácido fólico.

Contraindicaciones

Se encuentran contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a estos fármacos, así como en pacientes con hiperpotasemia.

Se suelen administrar con precaución, y con los correspondientes controles clínicos, en pacientes con diabetes y con modificación de la dosificación en caso de insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

No es recomendable una exposición prolongada al sol ante el riesgo de aparición de manifestaciones de fotosensibilidad.

Interacciones: las interacciones son similares a las producidas por los inhibidores de la aldosterona. En cuanto a su uso en mujeres embarazas y madres lactantes, no hay estudios detallados, recomendándose evitar en lo posible su uso.

Indicaciones terapéuticas

- Síndrome edematoso-ascítico en cirrosis hepáticas o de otra etiología.
- Edemas, ya sean asociados con insuficiencia cardiaca, producidos por esteroides, idiopáticos o bien debidos a hiperaldosteronismo secundario.
- Obesidades de origen no endocrino.

Diuréticos osmóticos

El manitol se considera el prototipo de diurético osmótico. Se trata de una sustancia farmacológicamente inerte que se filtra en el glomérulo y no se reabsorbe en el resto de la nefrona. Aumenta la osmolaridad de la orina y retiene agua, lo que facilita su eliminación.

El manitol aumenta el flujo sanguíneo en la región medular y ello contribuye a reducir la hipertonía medular, con lo cual se reduce el agua que se reabsorbe en la rama fina descendente del asa y también en el túbulo colector. El principal efecto de este diurético, por tanto, es el aumento de la excreción de agua con un incremento relativamente pequeño de la excreción de sodio.

Farmacocinética

Se administra por vía intravenosa, ya que por vía oral no se absorbe. El inicio de acción se produce en 30-60 minutos, con una duración de efectos de 6-8 horas.

Se elimina por vía renal en forma inalterada (100%) y tiene una vida media de eliminación entre 0,25-1,7 horas.

Reacciones adversas

Puede producir hiponatremia por dilución. Otras reacciones adversas son: cefalea, escalofríos, dolor torácico, alteraciones del equilibrio ácido-básico y electrolítico producidos, principalmente, por infusión intravenosa rápida. Dosis elevadas pueden inducir un síndrome parecido a la intoxicación hídrica, con eliminación urinaria de sodio y cloruros, nefrosis osmótica y convulsiones.

Contraindicaciones

El manitol está contraindicado en pacientes con oligoanurias (por fallo renal), insuficiencia cardiaca, hipertensión grave y edema pulmonar. También está contraindicado en deshidratación hidroelectrolítica y en pacientes con hipersensibilidad al fármaco. Se debe administrar con precaución en mujeres embarazadas.

Interacciones

- Administrado conjuntamente con ciclosporina puede ocasionar potenciación de la nefrotoxicidad de ésta.
- Puede producir un ligero aumento de la hipopotasemia en caso de asociación con glucósidos cardiacos.

- Hay que tener en cuenta que administrado con otros diuréticos produce sinergia de la acción diurética.

Indicaciones terapéuticas
- Se emplea como diurético en oligoanurias de causa no renal y en casos de intoxicaciones medicamentosas.
- Otras indicaciones son: glaucoma, hipertensión craneal y edema cerebral.

Diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica

La anhidrasa carbónica es una enzima que cataliza la formación de ácido carbónico a partir de anhídrido carbónico o dióxido de carbono y agua. El ácido carbónico en el interior celular está disociado en iones bicarbonato e hidrogeniones. Así, los iones bicarbonato son excretados a plasma y posteriormente son filtrados por el glomérulo. Los hidrogeniones son segregados a la luz tubular. Por tanto, en presencia de la enzima anhidrasa carbónica que se encuentra en la superficie celular, se vuelven a combinar.

Estos fármacos inhiben la anhidrasa carbónica impidiendo la ionización del ácido carbónico a nivel del túbulo contorneado proximal. Al no haber bicarbonato libre, el Na^+ no se puede reabsorber y se elimina en la orina arrastrando agua.

Son diuréticos poco potentes ya que, dada su acción proximal, su efecto puede ser compensado en las porciones distales de la nefrona. Aumentan la eliminación de Na^+, HCO_3^- y de agua. También se favorece la pérdida de K^+ por aumentar el intercambio con el Na^+ a nivel del túbulo distal.

La acción no es selectiva sobre el riñón, ya que actúan en otros lugares del organismo donde se expresa la actividad de la anhidrasa carbónica, como el ojo, el páncreas, el SNC, el pulmón, la mucosa gástrica y los eritrocitos. Esta diversidad de lugares de acción les confiere poca especificidad.

Disminuyen la secreción del humor acuoso y del líquido cefalorraquídeo con la consiguiente disminución de la presión intraocular y la intrarraquídea. Además, al producir acidosis metabólica disminuye la excitabilidad neuronal (actividad anticonvulsivante).

Farmacocinética
Se suelen administrar por vía oral, siendo absorbidos amplia y rápidamente.

El grado de unión a proteínas plasmáticas es alto. En el caso de la acetazolamida alcanza el 90-95%, uniéndose estrechamente a la anhidrasa carbónica, la cual se encuentra en concentraciones elevadas en eritrocitos y corteza suprarrenal. Se eliminan de forma inalterada con la orina. Su semivida de eliminación es de 4-6 horas.

Reacciones adversas
Los efectos adversos son, en general, infrecuentes aunque moderadamente importantes.

Pueden inducir la aparición de: hiponatremia leve, fosfaturia, hipercalciuria, hipopotasemia, hiperuricemia y acidosis metabólica hiperclorémica, que puede ser grave, especialmente en pacientes ancianos o diabéticos, o con alteración de la función renal. Asimismo, se pueden manifestar, ocasionalmente, otras reacciones adversas como parestesia con entumecimiento y hormigueo de la cara y extremidades, malestar general, depresión, fatiga, ansiedad, cefalea, adelgazamiento y alteraciones digestivas (náuseas, vómitos, diarreas).

Otras posibles reacciones son poliuria, que disminuye a los pocos días de continuar la terapia, glucosuria, hematuria, cristaluria, nefrolitiasis, ataxia, depresión de médula ósea y reacciones de hipersensibilidad.

Contraindicaciones
Está contraindicado su uso en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, depresión y acidosis hiperclorémica, además de en pacientes con hipersensibilidad al fármaco.

Es necesario administrar con precaución en pacientes con diabetes, gota e historial de litiasis renal, y en caso de insuficiencia renal e insuficiencia hepática debe modificarse la dosificación. No se recomienda su uso en mujeres embarazadas, especialmente durante el primer trimestre, ya que se han dado casos aislados de parto prematuro y anomalías congénitas en el neonato.

Estos fármacos se excretan con la leche materna en mínimas proporciones. La AAP considera el uso de la acetazolamida compatible con la lactancia materna.

Interacciones
Al producir alcalinización de la orina origina múltiples interacciones con otros fármacos, al alterar su excreción renal. Así, al ser administrados con fármacos adrenérgicos (anfetaminas, efedrina), atropina, carbamacepina, ciclosporina, eritromicina y quinidina se puede inducir una potenciación de la acción, debido a una reducción de su eliminación renal.

Su administración con antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital) ocasiona potenciación de la toxicidad del antiepiléptico, con posible presencia de osteomalacia, debido al incremento en la excreción de calcio y fosfatos provocado por el diurético.

Usado con glucósidos cardiacos se puede potenciar el riesgo de hipopotasemia.

Conjuntamente con sales de litio (carbonato de litio) puede producir inhibición del efecto antimaníaco, por aumento de la excreción de litio. Se puede ocasionar potenciación y/o toxicidad del diurético por

desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas e inhibición de su excreción renal al administrarse con salicilatos (ácido acetilsalicílico, diflunisal, salsalato).

Por otra parte, incrementa la excreción renal de los salicilatos.

Indicaciones terapéuticas

- Retención hidrosalina de origen diverso.
- Glaucoma crónico simple o secundario. Tratamiento preoperatorio del glaucoma agudo de ángulo estrecho.
- Epilepsia, especialmente pequeño mal.
- Prevención y tratamiento del mal de altura.

RESUMEN

- Al administrar fármacos diuréticos es conveniente instruir a los pacientes sobre los posibles síntomas de desequilibrio electrolítico o hipovolemia (sequedad de boca, sed, debilidad, agotamiento, somnolencia, dolores y/o calambres musculares, taquicardia, náuseas, etc.), en especial en los pacientes con edad avanzada, a fin de prevenir cualquier posible complicación grave (trombosis, embolia). Hay que realizar una determinación periódica de los electrolitos séricos, a intervalos apropiados.

- Los principales grupos de fármacos diuréticos son: diuréticos de asa, tiazidas y derivados, ahorradores de potasio, diuréticos osmóticos y los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Su actividad fundamental es la inhibición de la reabsorción de Na+ y eliminación de agua.

- Los diuréticos de asa, llamados así por actuar principalmente a nivel del asa de Henle, destacan por poseer una actividad mayor que los demás, pero de corta duración (a excepción de la torasemida). Provocan elevada eliminación de Cl^-, Na^+, K^+, Ca_2^+ y Mg_2^+ y agua. Se suelen usar vía oral, pero en casos graves se utiliza la vía intravenosa, no sobrepasando la velocidad de 4 mg/min. No deben mezclarse en la misma solución junto con otros fármacos, no obstante, se podrán diluir en caso necesario con solución de ClNa isotónica al 0,9% o solución glucosada al 5%. Es conveniente administrar la mezcla preparada inmediatamente y sólo las soluciones claras. El tratamiento por vía intravenosa no tiene que exceder una semana, cambiando a la vía oral lo antes posible. Están indicados en el tratamiento del edema, principalmente en edema agudo de pulmón (junto a otras medidas), y en la insuficiencia cardiaca congestiva, ya que unen la reducción de la precarga a la acción diurética. Son de elección en edemas asociados a síndrome nefrótico resistente a otros tratamientos. Se emplean también en emergencias hipertensivas y en insuficiencia renal tanto aguda como crónica.

- Las tiazidas tienen un menor efecto que los diuréticos del asa, pero más prolongado; actúan a nivel del túbulo contorneado distal. Aumentan la excreción urinaria de Na^+, Cl^-, K^+, Mg_2^+ y agua. La eliminación de K^+ es más elevada que con otros diuréticos por lo que suele ser vigilada. En tratamientos prolongados se aconseja dieta rica en potasio y, en caso de ser necesario, administración de potasio por vía oral o intravenosa. Hay que observar una especial precaución en el uso conjunto de tiazidas o diuréticos del asa con glucósidos cardiacos puesto que el desequilibrio electrolítico induce un aumento de la toxicidad de los digitálicos. Se utilizan, preferentemente, en casos de hipertensión arterial leve o moderada (que no es controlada por métodos no farmacológicos), al tener un efecto de mayor duración; la xipamida además tiene una efectividad cercana a la de los diuréticos del asa. Se aconseja administrarlos preferentemente por la mañana, en una única toma, para poder descansar en la noche. Si no se obtiene respuesta adecuada en casos de insuficiencia cardiaca, edemas e hipertensión, se recomienda asociar con otros fármacos.

- Los ahorradores de potasio pueden actuar de dos formas: inhibiendo la aldosterona o bien actuando a nivel del túbulo contorneado distal y comienzo del tubo colector. Inhiben la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. Su principal reacción adversa es la posible producción de hiperpotasemia, que puede originar graves trastornos.

- Los diuréticos osmóticos actúan aumentando la osmolaridad de la orina. Más que por su actividad diurética se emplean para disminuir la presión intracraneal.

- Por último, los inhibidores de la anhidrasa carbónica actúan inhibiendo la enzima a nivel del túbulo contorneado proximal, impidiendo así la reabsorción del sodio. Son poco específicos, puesto que la anhidrasa carbónica también se encuentra en otros lugares del organismo y poco usados como diuréticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Bruntol L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. 2ª ed. Madrid: CGCOF; 2003.
- Lilley LL, Aucker RS. Farmacología en enfermería. Vol. X. Madrid: Harcourt Brace; 2000.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología para enfermería. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
- Vademécum Internacional. Especialidades farmacéuticas y biológicas. Productos y artículos de parafarmacia. Métodos de diagnóstico. 47ª ed. Madrid: Medicom; 2006.
- Velasco A. Farmacología clínica terapéutica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2004.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

20 Farmacología de la coagulación sanguínea

Jesús Manuel Val Begueria
Mª Josefa Busto Medina
Mª Isabel Gómez Roncero

Objetivos

- Comprender las principales características de los fármacos fibrinolíticos, antifibrinolíticos, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales.
- Conocer las indicaciones, vía de administración, contraindicaciones, interacciones y efectos secundarios de los distintos subgrupos de estos fármacos.
- Identificar los signos y síntomas de aparición de efectos secundarios, como las hemorragias producidas por los fármacos fibrinolíticos, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales.
- Informar al paciente sobre todo lo relativo al tratamiento con cualquiera de los fármacos estudiados.

INTRODUCCIÓN

El organismo dispone de mecanismos fisiológicos encargados de mantener en equilibrio las fuerzas procoagulantes y anticoagulantes, con el fin de evitar la aparición tanto de hemorragias como de trombosis. Existe, por tanto, un sistema protector antitrombótico fisiológico, consecuencia de la interacción de muy diversos y complicados mecanismos. Las circunstancias que modifican estos mecanismos protectores son las responsables de la aparición de las trombosis. Se puede, por tanto, considerar la trombosis como un proceso de hemostasia inadecuada originada por un funcionamiento aberrante del sistema hemostático. No es de extrañar que la terapéutica antitrombótica desempeñe un importante papel, tanto en la prevención como en el tratamiento de estos procesos.

Los fármacos antitrombóticos alteran el proceso normal de la coagulación, desequilibrándolo de una forma deliberada y controlada, en el sentido de reducir la capacidad de formación de trombos. La administración de estos fármacos hay que realizarla estando siempre atentos a no reducir excesivamente estos procesos procoagulantes y provocar hemorragias, que son los efectos secundarios más frecuentes de estas medicaciones.

En este capítulo se describen los fármacos fibrinolíticos o trombolíticos, los antifibrinolíticos, los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes (heparinas y anticoagulantes orales).

FIBRINOLÍTICOS

El organismo dispone de un recurso fisiológico para la disolución de los trombos conocido como sistema fibrinolítico. Este sistema destruye todo tipo de coágulos intravasculares, tanto los trombos (formados *in situ*), como los émbolos (migrados desde otro territorio) y tanto los que comprometen las funciones de los órganos afectados (infartos) como los producidos como parte del mecanismo de reparación de una rotura vascular. Aun así, la fibrinolisis fisiológica no suele ser suficiente para destruir rápidamente los coágulos patológicos.

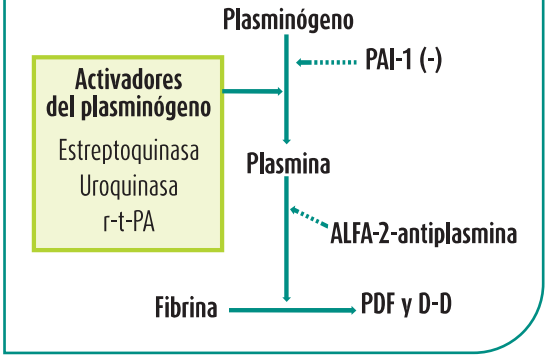
El tratamiento trombolítico se realiza por vía intravenosa y consiste en introducir en la circulación sanguínea, tanto local como sistémicamente, agentes activadores del sistema fibrinolítico con el fin de amplificar su efecto para destruir los trombos. Su principal objetivo es la recanalización vascular rápida definitiva del sistema arterial, para reducir en lo posible la muerte celular y reducir la zona infartada, y del sistema venoso, para preservar la función valvular.

Los agentes fibrinolíticos o trombolíticos son activadores del plasminógeno que produce la lisis del coágulo mediante la conversión del plasminógeno en la enzima plasmina. La plasmina degrada la fibrina, deshace el coágulo y genera los productos de degradación de la fibrina solubles (PDF, D-D) que son después aclarados por el riñón y el sistema retículoendotelial (Ver Cuadro 1). Los diferentes fármacos fibrinolíticos difieren en el mecanismo de activación del plasminógeno, en su vida media en el torrente circulatorio y en la especificidad por la fibrina, entre otras características.

Indicaciones y selección de pacientes

De forma general, se precisan tres requisitos para que un paciente se beneficie de tratamiento fibrinolítico:

Cuadro 1. Sistema fibrinolítico y activadores del plasminógeno



- Confirmación del diagnóstico clínico con un método objetivo.
- Conocer los diversos factores que intervienen en la susceptibilidad a la lisis del coágulo: tamaño, localización y edad del trombo (los de menos de 72 horas son más fácilmente lisables).
- Ausencia de contraindicaciones. Las más importantes son: hemorragia interna activa, patología reciente del SNC accidente cerebro-vascular agudo (ACVA), traumatismo, cirugía, neoplasia, endocarditis bacteriana, hipertensión arterial severa, trombopenia severa, etc.

Las principales situaciones clínicas en las que suelen ser beneficiosos los agentes trombolíticos son:

- Infarto agudo de miocardio: su administración temprana recupera el miocardio, mejora la función ventricular y, lo más importante, reduce la mortalidad tanto a corto plazo como a más largo plazo (un año). En estos casos son el tratamiento de elección, siempre que se cumplan las siguientes condiciones: dolor torácico sugestivo, elevación de segmento ST en dos

derivaciones continuas y que no hayan pasado más de 12 horas desde el inicio de los síntomas.
- Tromboembolismo arterial periférico. En este caso la técnica más utilizada consiste en introducir un catéter hasta el interior del trombo para su administración a dosis altas a nivel local. Si no se observa lisis, no debe prolongarse este tratamiento más de 24 horas.
- Tromboembolismo venoso. La trombolisis sería el tratamiento de elección en el tromboembolismo pulmonar masivo y submasivo, y en situaciones con compromiso hemodinámico. Se administra de forma sistémica y a dosis altas durante periodos cortos. Puede iniciarse el tratamiento durante las dos primeras semanas del inicio de los síntomas, aunque va disminuyendo su eficacia a medida que se aleja del inicio de la trombosis.
- Trombosis arterial cerebral. No es una indicación frecuente y suelen limitarse a algunos casos de isquemias en territorio vertebro-basilar y carotídeo.

Principales fármacos fibrinolíticos

Los principales fármacos fibrinolíticos son la estreptoquinasa, la uroquinasa y la alteplasa o r-t-PA (activador fisiológico del plasminógeno tisular, obtenido por técnicas recombinantes de ingeniería genética).

También existen dos fármacos de nueva introducción, variantes del r-t-PA, la reteplasa y la tenecteplasa, de eficacia similar a la alteplasa, con menos experiencia de uso y elevado coste.

Estreptoquinasa
Es el fármaco fibrinolítico más antiguo y es sintetizado por algunas cepas del estreptococo ß-hemolítico. Activa indirectamente el plasminógeno formando complejos con éste y son estos los que actúan sobre otras moléculas de plasminógeno transformándolo en plasmina. Tiene una vida media de 25-30 minutos.

Debido a su origen bacteriano, puede provocar reacciones anafilácticas y su eficacia puede verse mermada por la existencia de anticuerpos específicos.

Por esta razón, para alcanzar niveles terapéuticos hay que neutralizar primero los anticuerpos antiestreptoquinasa, que son habituales dada la elevada frecuencia de las infecciones por estreptococos.

Después del tratamiento con este fármaco, los niveles de anticuerpos son tan altos que no se debe repetir dicho tratamiento hasta pasados seis meses.

Uroquinasa
Es una serín-proteasa de origen humano que se aisló inicialmente en la orina y en la actualidad se obtiene mediante técnicas recombinantes de ingeniería genética. Es un activador directo del plasminógeno. Su vida media es de dos minutos.

Tanto este fármaco como el anterior están catalogados como agentes trombolíticos no selectivos para la fibrina, ya que producen una generación sistémica de plasmina con las siguientes consecuencias: consumo y empobrecimiento del plasma en α-2- antiplasmina con una menor eficacia en la disolución del trombo y un efecto anticoagulante que conlleva un riesgo hemorrágico a tener en cuenta. Carece de las propiedades antigénicas de la estreptoquinasa, por lo que no produce anticuerpos neutralizantes ni reacciones de hipersensibilidad. A diferencia de la anterior, su acción fibrinolítica es más predecible y la relación entre la dosis aplicada y la respuesta, más constante.

Alteplasa (r-t-PA)
Es el activador fisiológico del plasminógeno (t-PA), se sintetiza en las células endoteliales y es liberado por el estrés, la anoxia, las drogas vasoactivas y la presencia de fibrina. En la actualidad se produce a gran escala mediante técnicas recombinantes (r-t-PA). Tiene una vida media de pocos minutos, por lo que precisa de una administración en infusión continua. El t-PA es prácticamente inactivo sin la existencia de fibrina, su reacción con el plasminógeno es débil y la escasa plasmina generada es rápidamente neutralizada por la α-2-antiplasmina. La plasmina generada localmente en el trombo es menos vulnerable a la acción de este inhibidor. Este fármaco generó grandes expectativas, pero en la práctica ha presentado algunos problemas como el de lisar también los tapones hemostáticos y el de atacar, aunque menos que la estreptoquinasa, el fibrinógeno circulante.

Con estas nuevas generaciones de trombolíticos se ha logrado una mayor selectividad por la fibrina, pero no se ha podido evitar el efecto sistémico y menos aún el respeto por la fibrina de los coágulos hemostáticos.

Otros
Existen otros fibrinolíticos, llamados de tercera generación, como: quimeras moleculares de los activadores del plasminógeno, anticuerpos monoclonales unidos a activadores del plasminógeno, estafiloquinasa, etc.

Control del tratamiento fibrinolítico

Hay que hacer un estudio de coagulación completo (tiempo de protombina [TP], tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPA], tiempo de trombina [TT] y fibrinógeno) y un hemograma antes de iniciar el tratamiento. El TT y el fibrinógeno reflejan adecuadamente la activación del sistema fibrinolítico aunque su valor no se correlaciona con el grado de lisis del trombo ni con el riesgo ni intensidad de la hemorragia.

Efectos secundarios
La más frecuente y más importante complicación es la hemorragia. La frecuencia es muy variable en las diferentes series (de 5 a 40%). La localización más común es el lugar donde se haya realizado previamente un procedimiento invasivo (punciones arteriales, inyecciones intramusculares, etc.). La hemorragia intracraneal ocurre en el 1% de los pacientes.

Ante una hemorragia grave, con riesgo para la vida, se pueden administrar agentes antifibrinolíticos como el ácido épsilon-amino-caproico y plasma.

Otros efectos adversos menos frecuentes son: reacciones alérgicas y fiebre (más frecuente con la estreptoquinasa), embolización del trombo, retrombosis tras trombolisis con éxito, trombopenia y algunas arritmias por reperfusión que, generalmente, no requieren tratamiento.

ANTIFIBRINOLÍTICOS

Son sustancias que poseen especial afinidad por la molécula de plasminógeno, a la que fijan e inactivan, con lo que retrasan o impiden la disolución de la fibrina hemostática, estabilizando las estructuras de fibrina. Las más importantes son los llamados inhibidores aminocarboxílicos: el ácido tranexámico y el ácido épsilon-amino-caproico. El ácido tranexámico es unas 6 a 10 veces más potente que el épsilon-amino-caproico, ya que difunde con más facilidad a los tejidos. Ambos tienen una vida media de 1-2 horas y se absorben muy bien por vía oral, con muy escaso metabolismo y eliminándose en su mayor parte por la orina en forma activa.

Las reacciones adversas son muy escasas y menos frecuentes con el ácido tranexámico. Pueden aparecer náuseas y diarrea, ocasionalmente reacción ortostática y el ácido épsilon-amino-caproico puede producir insuficiencia renal aguda y miopatía como reacciones idiosincráticas raras. Hay que tener mucha precaución si se administran este tipo de fármacos a pacientes con hematuria, sobre todo si es de origen supravesical, porque pueden formarse trombos en el interior de las vías urinarias, resistentes a la fibrinolisis, con su consiguiente obstrucción.

Las indicaciones terapéuticas son las siguientes: prevención de las hemorragias en pacientes con trombopenia severa por enfermedades hematológicas o de otra causa, en las fibrinolisis primarias y como antídoto de los fibrinolíticos en las complicaciones hemorrágicas, entre otras.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

El objetivo del tratamiento con antiagregantes plaquetarios es bloquear el depósito de plaquetas sobre la superficie de placas ateroescleróticas dañadas. Este bloqueo disminuye la formación de trombos y la embolización de los fragmentos del trombo, ya que la adhesión y agregación plaquetarias es la primera fase de los eventos trombogénicos.

En cuanto a sus indicaciones clínicas, en resumen, se usan para la prevención de eventos tromboembólicos en todos aquellos pacientes con ateroesclerosis.

Estos fármacos no suponen beneficio alguno en el tratamiento o profilaxis de las trombosis venosas profundas ni en el tromboembolismo pulmonar. Sin embargo, sí se ha demostrado un claro beneficio en:

- La cardiopatía isquémica: como profilaxis después de un infarto agudo de miocardio, en angina inestable y angina crónica estable, durante la trombolisis coronaria.
- La enfermedad isquémica cerebral: como profilaxis después de accidentes isquémicos transitorios, tras las endarterectomías carotídeas.
- La isquemia crónica de extremidades inferiores y en casos de *by-pass* femoropoplíteos.
- La prevención de formación de trombos sobre implantes endovasculares tanto sintéticos (injertos vasculares de dacron, *stent* coronarios, prótesis valvulares biológicas y en algún caso mecánicas asociadas a anticoagulantes orales) como biológicos (*by-pass* con venas safena o mamaria).

Los fármacos antiagregantes plaquetarios se pueden clasificar, según los distintos mecanismos de actuación, en los siguientes grupos:

Inhibidores de la vía de tromboxano plaquetario

Ácido acetilsalicílico
Sus efectos se producen por a la inhibición de la agregación plaquetaria (adherencia de las plaquetas entre sí), pero no de la adhesión (adherencia de las plaquetas al endotelio vascular). Esto lo consigue inhibiendo la ciclooxigenasa plaquetaria, con lo que se impide la síntesis de tromboxano A_2, que posee potentes propiedades proagregantes y vasoconstrictoras.

El efecto del ácido acetilsalicílico sobre las plaquetas es irreversible: no desaparece tras la suspensión de su administración, sino cuando se sinteticen nuevas plaquetas (lo que tarda una semana, aproximadamente) que no hayan estado en contacto con el fármaco.

La dosis más empleada es de 100 a 200 mg diarios, por vía oral, mucho menor que la dosis analgésica (500 mg) y que parece tener menos efectos secundarios gástricos.

Dipiridamol
Es un inhibidor de la fosfodiesterasa, que tiene también efecto inhibidor sobre la agregación plaquetaria y vasodilatador. Se utiliza frecuentemente en asociación con el ácido acetilsalicílico a dosis de 300 a 600 mg diarios vía oral. Los efectos secundarios más frecuentes son cefaleas y molestias gastrointestinales.

Otros
Sulfinpirazona y carbasalato cálcico.

Inhibidores de la agregación plaquetaria

Ticlopidina
Es un fármaco que inhibe la agregación plaquetaria, altera la membrana plaquetaria, bloqueando la interacción entre el fibrinógeno y su receptor glicoproteico (GPIIb-IIIa). Causa menos intolerancia gástrica que el ácido acetilsalicílico, pero puede producir algunos efectos secundarios importantes, aunque poco frecuentes,

como diarrea incoercible y neutropenia y/o trombopenia severas.

La dosis usada es de 250 mg cada 12 horas, o 500 mg diarios, vía oral. Su efecto no se evidencia hasta los 2-5 días después del inicio del tratamiento y es también irreversible.

Clopidogrel
Es un fármaco de la misma familia que el anterior y comparten el mecanismo de acción. La dosis diaria es de 75 mg y su efecto máximo se observa entre el cuarto y séptimo día del inicio del tratamiento. Comparándolo con el ácido acetilsalicílico parece ser más efectivo y tener menos efectos secundarios hemorrágicos. Estos dos agentes son de elección cuando el paciente es alérgico al ácido acetilsalicílico, no lo tolera bien o aparecen nuevos episodios trombóticos.

Abciximab (anticuerpos monoclonales anti-GPIIb-IIIa)
Impide que el fibrinógeno y otros factores se unan a este receptor. Actualmente, se usa como adyuvante de la heparina en la angioplastia coronaria, donde se ha demostrado su superioridad sobre el tratamiento clásico. Se administra por vía intravenosa.

Inhibidores de la adhesión plaquetaria

Se han ensayado fármacos como: anticuerpos monoclonales contra el GPIb, péptidos que compiten con el factor vW en su unión a la GPIb, o anticuerpos que neutralizan el factor vW. Su efecto es menor que el de los antagonistas de la GPIIb-IIIa.

Control terapéutico de los antiagregantes plaquetarios

Los agentes antiagregantes plaquetarios producen un alargamiento del tiempo de hemorragia y alteraciones en los test de agregación plaquetaria, pero desde el punto de vista práctico no tienen ninguna utilidad como pruebas para controlar el tratamiento antiagregante y no se necesita dicho control porque los efectos son predecibles a una dosis determinada.

ANTICOAGULANTES

Los anticoagulantes más utilizados son las heparinas y los anticoagulantes orales. Las diferencias fundamentales entre ambos grupos se encuentran en la Tabla 1.

En la actualidad están apareciendo nuevos anticoagulantes muy prometedores, pero aún no se emplean de forma rutinaria. A grandes rasgos, las indicaciones de los anticoagulantes son las siguientes:

- Tratamiento y profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (tromboflebitis profunda y tromboembolismo pulmonar).
- Tratamiento y profilaxis de enfermedad tromboembólica arterial.
- Tratamiento y profilaxis de las diferentes manifestaciones de cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio.
- Profilaxis de las diferentes situaciones embolígenas, como las disfunciones valvulares cardiacas, implantación de prótesis valvulares mecánicas, fibrilación auricular, etc.
- Profilaxis de enfermedad tromboembólica en situaciones de alto riesgo como inmovilización, cirugía traumatológica, etc.
- Profilaxis de eventos tromboembólicos en uso de circuitos extracorpóreos como en la diálisis y en las bombas de circulación extracorpórea utilizadas en la cirugía cardiovascular.

Heparinas

La heparina es el fármaco anticoagulante más antiguo. En la actualidad se dispone de dos grandes grupos de heparinas:

- La heparina no fraccionada (HNF): utilizada clásicamente, es un glicosaminoglicano con una molécula altamente heterogénea y que presenta una gran dispersión en sus pesos moleculares, que oscilan entre 5.000 y 30.000 daltons.
- Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM): extraídas a partir de la anterior. Se aplica este término a todas aquellas fracciones con un peso molecular comprendido entre 4.000 y 6.000 daltons.

Tabla 1. Principales diferencias entre heparina y anticoagulantes orales

INDICACIONES	Anticoagulación URGENTE	Anticoagulación NO URGENTE o continuación de la iniciada con heparina
VÍA	Parenteral	Oral
Comienzo de acción	Inmediato	36-48 h
CONTROL Coagulación	+	+
Tratamiento del exceso de dosis	Protamina	Vit. K o plasma fresco

En cuanto al mecanismo de acción (Ver Cuadro 2), el efecto de las heparinas, y de la HNF en particular, depende de la presencia en sangre de un anticoagulante natural llamado antitrombina III (AT-III), con el que forma complejo y al que potencia entre 50 y 100 veces su actividad anticoagulante. Esta actividad consiste en inhibir la acción de la trombina (II) y el factor X-activado, bloqueando así dos nudos importantes de la cascada de la coagulación. Es imprescindible que en plasma haya antitrombina III.

La HNF se une a distintas proteínas plasmáticas que disminuyen su actividad y que conllevan una reducida biodisponibilidad a bajas concentraciones. Esto explica su distinta actividad en pacientes a los que se suministra idéntica dosis y la resistencia a la HNF en otros. Este tipo de heparina se une al factor von-Willebrand e inhibe la función plaquetaria dependiente de este factor, lo que explica su efecto antiagregante.

Las HBPM tienen la peculiaridad de presentar mayor actividad para la neutralización del factor X que para la trombina y con actividades diferentes entre las distintas HBPM comercializadas. En general, todas ellas tienen una menor afinidad por las proteínas plasmáticas que la HNF y esto podría explicar su mayor biodisponibilidad a dosis bajas y su respuesta más predecible. Su aclaramiento, a diferencia de la HNF, es independiente de las dosis y de la concentración plasmática.

Dosificación, presentaciones, vías de administración y control de tratamiento con heparinas

Las heparinas se dosifican en miligramos y en unidades internacionales (UI) indistintamente, lo que obliga a conocer las formas de conversión entre ambas unidades. En el caso de la HNF, 1 mg equivale a 100 UI. Existen dos presentaciones, con concentraciones al 1% y al 5%.

La dosis a administrar se calcula por peso, con un bolo inicial entre 10-15 UI/kg para seguir con una perfusión continua de unas 5 UI/kg/hora o 500 UI/kg/24 horas. Su vida media es de unas cuatro horas, por lo que es necesario administrarla cada cuatro horas o en infusión continua. Este tipo de infusión parece que se relaciona con menos complicaciones hemorrágicas.

Es necesario hacer un control analítico para conseguir un alargamiento del TTPA que se corresponda con niveles terapéuticos y evitando sobretratamientos que pudieran ocasionar complicaciones hemorrágicas.

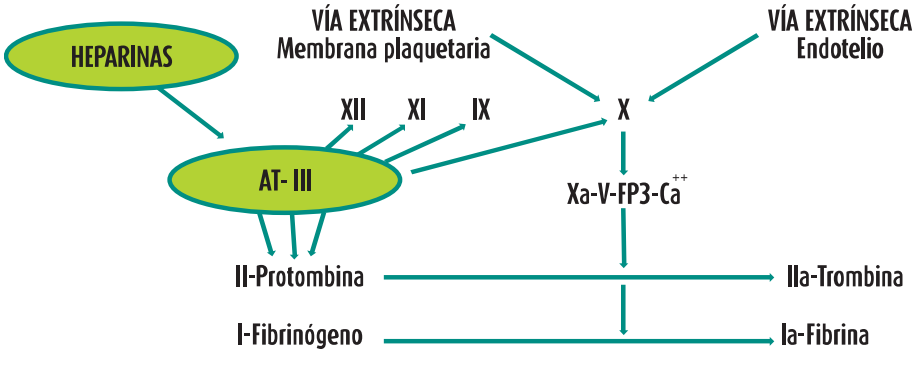
El TTPA se realizará a las 4-8 horas de iniciada la infusión y se mantendrá entre 1,5 y 2,5 veces el valor basal de TTPA (éste es el valor de TTPA que tenía el enfermo antes de empezar el tratamiento). Si fuera necesario ajustar la dosis se repetirá la analítica a las 4-8 horas de la modificación de la dosis, hasta alcanzar la adecuada. Las dosis para profilaxis son menores y no suelen efectuarse controles, aunque en la actualidad para esta indicación ha sido desplazada por las HBPM.

Existen dos sales de HNF: heparina-sódica, que se emplea habitualmente por vía intravenosa, y la heparina-cálcica, para administración por vía subcutánea, ya que produce menos hematomas en el lugar de la inyección. La heparina cálcica se utiliza, fundamentalmente, como profilaxis de trombosis venosas.

Las HBPM también se dosifican en función del peso del paciente. Las pautas son diferentes para las distintas heparinas comercializadas. La más usada es la enoxaparina, cuya dosis para tratamiento es de 100 UI/kg/12 horas o 150 UI/kg/24 horas, y las dosis para la profilaxis son de 40.000 UI/24 horas para las situaciones de alto riesgo y 20.000 UI/24 horas para las de bajo riesgo. En general, es recomendable seguir las indicaciones establecidas para cada preparado en cada una de las heparinas del mercado.

Este tipo de heparinas tiene efecto antitrombótico a dosis que no prolongan el TTPA y no es necesario realizar controles analíticos en la mayoría de los casos. En la insuficiencia renal avanzada y en la obesidad mórbida sí se recomienda hacer controles con técnicas que miden la actividad del factor Xa.

Cuadro 2. Mecanismo de acción de la heparina



Todas las HBPM se administran por vía subcutánea una o dos veces al día en todas las ocasiones excepto en hemodiálisis, que pueden administrarse en bolos intravenosos.

Indicaciones clínicas
- Profilaxis primaria en la enfermedad tromboembólica venosa.
- Tratamiento de trombosis agudas, en territorio venoso: trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.
- Trombosis en territorio arterial (esta indicación no la tienen aún las HBPM).
- Enfermedad coronaria: IAM, angina inestable, intervencionismo coronario.
- ACVA isquémico agudo (esta indicación no la tienen aún las HBPM).
- Isquemia aguda en miembros inferiores.

Efectos secundarios
El más frecuente e importante es el sangrado. Oscila entre un 1-33% según los estudios y con un 0,2% de casos fatales. Con mucha frecuencia existe una causa orgánica predisponente como es la cirugía reciente, un traumatismo, úlcera péptica o disfunción plaquetaria. El riesgo de sangrado es proporcional a la dosis total de heparina empleada. Existen varios estudios randomizados que han comparado la incidencia de sangrado en pacientes tratados con HNF y con HBPM y muestran que la incidencia de sangrado grave es menor en estos últimos.

El control clínico estrecho de estos pacientes es sumamente importante. Se debe vigilar la posible aparición de hemorragias a cualquier nivel. Se controlarán los síntomas de hipovolemia (hipotensión, taquicardia, palidez), las hemorragias mucosas, las melenas, alteraciones neurológicas o del nivel de conciencia (hemorragias cerebrales), en los puntos de punción y heridas quirúrgicas, etc.

El manejo de las complicaciones hemorrágicas se realiza, habitualmente, con la interrupción de la infusión o administración de heparina y si el sangrado es de riesgo vital o el paciente ha de someterse a cirugía con extrema urgencia se debe administrar como antídoto sulfato de protamina, que revierte rápidamente la acción de la heparina. La dosis empleada es de 1 mg por cada 100 UI de heparina empleada y menos dosis si ha pasado más de una hora de la infusión de heparina. Hay que infundir lentamente porque puede causar hipotensión y con cuidado de no excederse en la dosis porque tiene efecto anticoagulante paradójico. Es conveniente tener en cuenta que, aunque muy poco frecuentemente, puede producir reacciones anafilácticas. En caso de tratamientos con HBPM, el sulfato de protamina revierte sólo parcialmente la actividad de la heparina y, además, hay que recordar se deben repetir las dosis ya que tiene una vida media mucho más corta (unas 4 h) que la de las HBPM.

Otros efectos secundarios de las heparinas, menos frecuentes pero que no hay que olvidar, son:

- La trombopenia inducida por heparina, que puede ser leve o severa. Aparece entre el día 4 y 14 de iniciar el tratamiento, es independiente de la dosis y suele bajar las plaquetas por debajo de 50.000 mm^3. Se produce por agregación de las plaquetas en el interior de los vasos y, lejos de producir complicaciones hemorrágicas, los enfermos pueden experimentar nuevas complicaciones tromboembólicas. No se recupera hasta que no se deja de administrar heparina.
- La osteoporosis en las administraciones prolongadas y alteraciones en el metabolismo de los lípidos.

Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales o dicumarínicos son agentes muy efectivos, con riesgos relativamente bajos de sangrados importantes y que pueden administrarse por vía oral. Son conocidos desde hace mucho tiempo, pero continuamente sigue cambiando su uso, con ampliación de indicaciones y estandarización del control de laboratorio.

Actúan inhibiendo la carboxilación en el hígado de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX, X, proteína C y proteína S). Esta carboxilación es imprescindible para convertirlos en formas activas, por lo tanto, disminuyen los niveles plasmáticos de estos factores activos y, como consecuencia, los tiempos de coagulación, principalmente la actividad de protrombina.

Los efectos de los dicumarínicos dependen de la vida media de los factores de la coagulación vitamina K dependientes. El factor VII (vida media de 5 horas) cae rápidamente y alarga el tiempo de protrombina.

Los otros factores, II, IX y X, tienen vidas medias más largas (24-48 h), por lo que caen más lentamente y contribuyen poco al alargamiento de los tiempos de coagulación, pero son los verdaderos responsables de los efectos antitrombóticos de estos medicamentos.

En conclusión, no hay anticoagulación en un paciente hasta que pasan 48 h con disminución de la actividad de protrombina (Ver Cuadro 3).

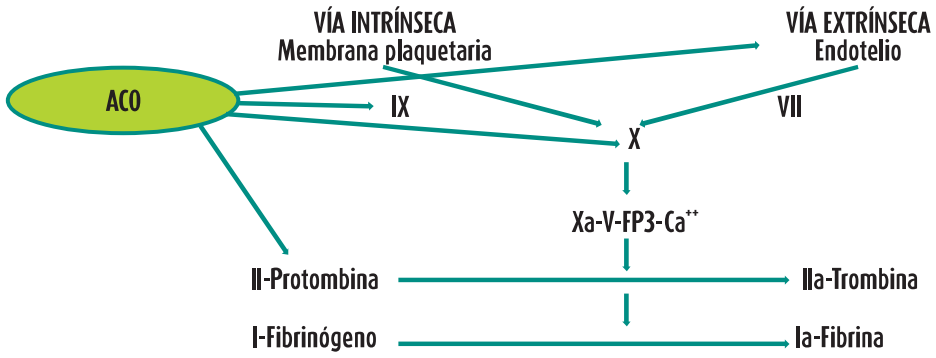
Se administran por vía oral y se absorben en el tracto gastrointestinal en 1-2 horas. Los fármacos más empleados son:

- Acenocumarol, comprimidos de 4 mg y 1 mg.
- Warfarina, en comprimidos de 10 mg.

Su vida media es de unas 30-40 horas, siendo menor en el acenocumarol que en la warfarina.

El control clínico, ya mencionado en el caso de las heparinas, tiene que ser también muy cuidadoso con los anticoagulantes orales. Además, hay que hacer un estricto control de laboratorio, debido a la variable biodisponibilidad de estos fármacos según factores individuales y diversas circunstancias, con el fin de evitar efectos secundarios por sobredosificación y las consecuencias de una dosis insuficiente.

Cuadro 3. Mecanismo de acción de los anticoagulantes orales (ACO)



El control se efectúa tradicionalmente con el "tiempo de protrombina" o "tiempo de Quick". Para estandarizar los resultados del tiempo de protrombina, con el fin de eliminar los resultados discrepantes en los diferentes centros, se desarrolló el concepto de INR: (INR-paciente/INR-control) ISI, siendo el ISI el índice de sensibilidad internacional para cada reactivo. De este modo, el valor de INR es equivalente a un mismo grado de anticoagulación en los diferentes laboratorios con diferentes reactivos.

Actualmente se han desarrollado pequeños instrumentos portátiles diseñados para medir el TP en sangre completa y a nivel capilar, con lo que se evitarían las molestas extracciones venosas repetidas.

Al principio del tratamiento han de realizarse los controles muy frecuentemente, variando las dosis cuando fuera necesario hasta alcanzar una dosis de mantenimiento estable. Una vez alcanzada ésta, los controles pueden espaciarse hasta hacerse cada cuatro o seis semanas.

El valor normal de INR es 1. Los valores adecuados de anticoagulación son entre 2-3 para la mayoría de los casos y algo más elevados en algunas patologías como los síndromes antifosfolípidos y en las prótesis valvulares mecánicas que precisan niveles de INR más altos (2,5-3,5 ó 3-4).

Hay que recordar que la vida media del acenocumarol es de 24-48 horas. Por tanto, si se quiere retirar se debe hacer con dos días de antelación como mínimo.

Indicaciones clínicas más frecuentes

- Tromboembolismo venoso (TVP y TEP). Se inician a los pocos días del tratamiento con heparina y se solapan los dos tratamientos, hasta que se ha alcanzado un nivel terapéutico, al menos 24-48 h. Después se mantienen durante unos meses o indefinidamente según si es el primer episodio trombótico o sucesivos. El tratamiento con dicumarínicos previene las recidivas.
- Trombofilias congénitas.
- Síndrome antifosfolípido.
- Fibrilación auricular, para prevenir los episodios embólicos.
- Diferentes cardiopatías: valvulopatías reumáticas y no reumáticas, cardiopatías congénitas, miocardiopatías dilatadas, trombos murales tras infarto de miocardio, etc.
- Prótesis valvulares mecánicas indefinidamente y las biológicas durante los primeros meses.
- Trombosis arteriales periféricas e injertos.

Efectos secundarios

Las hemorragias son, con mucho, el efecto secundario más frecuente. Los determinantes más importantes de la hemorragia inducida por anticoagulantes son la intensidad y la duración del tratamiento y las características del paciente. Variables como cambios en la dieta, uso de medicaciones que interfieren con la acción de los anticoagulantes, edad avanzada, antecedentes de hemorragias, HTA, enfermedades cerebrovasculares, insuficiencia renal, hepatopatía y algunos otros son factores que influyen en el riesgo hemorrágico.

Ante una hemorragia leve (p. ej.: epistaxis), ésta se puede corregir con medidas locales y con ajustes de la dosis o suspensión de una de ellas en caso de que esté por encima del rango de anticoagulación.

En casos de hemorragias de mayor importancia o sobredosificación más marcada (INR > 7-8) hay que valorar la administración de vitamina K. Éste es el antídoto de los dicumarínicos y revierte su efecto en unas 6-8 h. Hay que tener en cuenta que si se administra vitamina K en exceso puede producirse refractariedad en el posterior reinicio del tratamiento anticoagulante. Si la hemorragia fuera muy severa o con compromiso vital (intracraneales o digestivas), está indicada, además, la administración de plasma fresco congelado.

Los anticoagulantes orales pueden producir necrosis cutánea al inicio del tratamiento. Esto ocurre en pacientes con déficits hereditarios de proteína C y, ocasionalmente, de proteína S.

También pueden producir otros efectos más raros como: diarrea, alopecia, erupción cutánea, fiebre, reacciones de hipersensibilidad, priapismo y osteoporosis.

Son fármacos teratógenos, por lo que no se suelen administrar durante el primer trimestre del embarazo.

Interacciones de los anticoagulantes orales

La administración de ciertos fármacos puede tener un efecto marcado en la magnitud de la acción de los anticoagulantes por diferentes mecanismos. Por lo tanto, es importante advertir al enfermo que comunique cada cambio que haga en su medicación habitual.

Con cursos cortos de un nuevo medicamento (menos de 5 días) no es necesario hacer ajustes importantes de la anticoagulación, pero si se va a mantener más tiempo hay que hacer un control a la semana para introducir las modificaciones necesarias.

La lista de fármacos que pueden interaccionar con los anticoagulantes orales, potenciando o inhibiendo el efecto anticoagulante, es muy extensa. A continuación, se citan algunos de ellos.

Fármacos que aumentan el efecto anticoagulante

- Antibacterianos: trimetroprim-sulfametoxazol, metronidazol, eritromicina, trimetroprim-sulfametoxazol, algunas cefalosporinas, quinolonas.
- Tuberculostáticos: isoniacida.
- Antimaláricos: quinidina.
- Amiodarona.
- Esteroides anabolizantes.
- Alopurinol.
- Antidiabéticos orales.
- Hormonas tiroideas.
- Antiulcerosos: cimetidina, omeprazol.
- Antidepresivos tricíclicos.
- Fenilbutazona.
- Clofibrato.

Fármacos que disminuyen el efecto anticoagulante

- Antibióticos: penicilina, rifampicina.
- Barbitúricos.
- Carbamacepina.
- Colestiramina.
- Antitiroideos.

Fluctuaciones importantes en la ingesta dietética de vitamina K pueden alterar la respuesta a los dicumarínicos.

RESUMEN

- Es muy importante vigilar atentamente la aparición de signos o síntomas de posibles hemorragias en los pacientes sometidos a tratamiento fibrinolítico. Siempre hay que tener en mente que la aparición de síntomas neurológicos puede deberse a hemorragias intracraneales.
- Si se va a emplear estreptoquinasa, hay que conocer si el paciente ha sido tratado con ella en los 12 meses anteriores, por el peligro de reacciones anafilácticas.
- Durante la infusión de un fibrinolítico en el infarto de miocardio, hay que vigilar la posible aparición de arritmias de reperfusión. En caso de administrar fármacos antifibrinolíticos, es muy importante asegurarse de que el enfermo no presenta hematuria, salvo que ésta sea la causa de la indicación.
- Hay que tener siempre en cuenta que los fármacos antiagregantes producen una alteración importante de la hemostasia primaria, y que se tiene que suspenderlos unos 5-7 días antes de cualquier intervención quirúrgica o prueba diagnóstica invasiva. Su efecto secundario más frecuente es la hemorragia digestiva. No hay que olvidar que la hipotensión, la palidez y las melenas son los signos más frecuentes de ésta.
- Con respecto al uso de los fármacos anticoagulantes, es fundamental realizar un control clínico estrecho en los pacientes. Hay que vigilar la posible aparición de hemorragias a cualquier nivel así como los síntomas de hipovolemia (hipotensión, taquicardia, palidez), hemorragias de mucosas, melenas, alteraciones neurológicas o del nivel de conciencia (hemorragias cerebrales), los puntos de punción y heridas quirúrgicas, etc. El manejo de las complicaciones hemorrágicas por el uso de heparina se efectúa, habitualmente, con la interrupción de la administración y si el sangrado es de riesgo vital hay que emplear sulfato de protamina. La HNF sódica se debe administrar en infusión continua y vigilando el ritmo de infusión, así como el buen funcionamiento de la bomba. Si por error se administra a un enfermo un exceso de heparina es necesario consultar por si fuera preciso el uso de sulfato de protamina.
- Por último, y con respecto al tratamiento con anticoagulantes orales, a los enfermos ambulatorios hay que darles unas normas básicas. Éstas son:
  - Tomar la dosis una vez al día y a la misma hora.
  - Consultar con el médico en caso de tomar un nuevo medicamento y no automedicarse.
  - No debe ponerse inyecciones intramusculares ni tomar ácido acetilsalicílico.
  - Ser ordenado en las comidas y en los hábitos de vida.
  - No beber alcohol.
  - Llevar consigo a todas partes las indicaciones de la anticoagulación con sus controles y su dosis diaria.
  - Acudir a revisión si se producen hemorragias espontáneas a cualquier nivel.
- Si se produce un exceso de anticoagulación oral, es necesario suspender el tratamiento durante un tiempo y/o administrar vitamina K, y en casos de hemorragias graves, plasma fresco congelado.

BIBLIOGRAFÍA

- Colman R. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 2000.
- Flórez J. Farmacología humana. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
- Larrea Sánchez JL. Tratamiento antitrombótico en el enfermo cardiovascular. Barcelona: Doyma; 2000.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

21 Fármacos inotrópicos

Juan Carlos Ruiz Fernández

Objetivos

- Conocer los principales grupos de fármacos inotrópicos.
- Describir las principales características farmacológicas (indicaciones, farmacocinética, interacciones, etc.) de estos fármacos.
- Analizar el proceso de digitalización y sus tipos.
- Identificar los problemas reales y potenciales que puedan aparecer por el uso de estos fármacos.
- Trazar un plan de educación sanitaria para enfermos que precisen la administración de estos fármacos.
- Reconocer lo más precozmente posible la aparición de toxicidad, conocer los métodos de diagnóstico de ésta y poner en práctica las medidas que correspondan.

INTRODUCCIÓN

Los inotrópicos son fármacos que aumentan la contractilidad miocárdica (efecto inotrópico positivo). Existen tres grupos fundamentales de fármacos inotrópicos: glucósidos cardiotónicos, inotrópicos adrenérgicos e inhibidores de la fosfodiesterasa.

Los glucósidos cardiotónicos se han administrado tradicionalmente en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y desde hace más de 200 años han sido utilizados por sus propiedades inotrópicas positivas sobre el corazón, pero la aparición de nuevos fármacos, como los IECA, para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca ha limitado su uso aunque aún hoy siguen vigentes.

Los inhibidores de la enzima fosfodiesterasa y los inotrópicos adrenérgicos, prácticamente, sólo están comercializados para administración por vía parenteral, lo que les hace poco adecuados en tratamientos prolongados de la insuficiencia cardiaca.

La insuficiencia cardiaca se puede describir como la incapacidad del corazón para bombear sangre suficiente para atender el metabolismo de los tejidos. En esta patología, el gasto cardiaco está disminuido; el gasto cardiaco es el producto del volumen sistólico por la frecuencia cardiaca.

El shock es un síndrome agudo de insuficiencia circulatoria que ocasiona un alto déficit de perfusión tisular. Cuando esta circunstancia se prolonga se produce una situación similar a la insuficiencia cardiaca.

El volumen sistólico es la cantidad de sangre expulsada en cada contracción del miocardio. Varía en función de la contractilidad, la precarga y la postcarga.

En cuanto a la contractilidad, la fibra muscular se contrae por la atracción de dos proteínas (actina y miosina). La contractilidad muscular se rige por la Ley de Frank-Starling (la fuerza de contracción será mayor cuanto más separadas se encuentren las fibras musculares hasta un cierto margen en que la atracción será menor y, por tanto, la contracción también).

La precarga es la tensión que soporta la pared ventricular durante la diástole. Será más elevada cuanto mayor sea el retorno venoso, así, el volumen sistólico será menor. La postcarga es la tensión que alcanza la pared ventricular durante la sístole para vencer las resistencias periféricas. A mayor postcarga, menor volumen sistólico.

La frecuencia cardiaca es el número de latidos cardiacos por minuto. Una elevación de ésta origina también una elevación del gasto cardiaco hasta una determinada frecuencia en la que el tiempo de llenado diastólico es tan corto que la precarga es mínima y, por lo tanto, también el volumen sistólico. Además, es importante recordar las propiedades eléctricas del corazón que se exponen en el Capítulo 22 (fármacos antiarrítmicos).

GLUCÓSIDOS CARDIOTÓNICOS

Tienen un origen natural, ya que son los principios activos presentes en las hojas de diversas especies de plantas del género *Digitali*, por ello, se los conoce como digitálicos y a su administración se la denomina digitalización.

Son uno de los grupos de medicamentos más antiguos y efectivos, y no sólo producen efectos beneficiosos en la insuficiencia cardiaca, sino que también ayudan a controlar la respuesta ventricular a la fibrilación o el aleteo auriculares.

Se trata de un grupo uniforme de fármacos: tienen los mismos efectos y el mismo mecanismo de acción, así como igual toxicidad y efectos secundarios. Difieren exclusivamente en las características farmacocinéticas que van a condicionar la duración de acción.

Todos ellos tienen un índice de seguridad o margen terapéutico estrecho, de forma que la toxicidad aparece con dosis muy próximas a las necesarias para obtener el efecto farmacológico.

Los dos fármacos representativos del grupo de los glucósidos cardiotónicos en la actualidad son la digoxina y la metildigoxina.

La digoxina es prácticamente el único fármaco usado del grupo y, a diferencia del resto de los inotrópicos, no produce taquicardia, lo que supone una apreciable ventaja, ya que aumenta el tiempo de llenado diastólico.

Además, puede administrarse por vía parenteral para obtener una digitalización rápida y continuar luego la

administración por vía oral sin tener que cambiar de principio activo. Tiene una acción intermedia que permite una administración cómoda para el paciente (una o dos veces al día) y el riesgo de acumulación es menor que con digitálicos de acción larga.

La digoxina es un fármaco que presenta frecuentes efectos adversos pero debido a ser tan usada se conoce bien la relación entre sus niveles hemáticos y el efecto terapéutico y tóxico.

Indicaciones

La digoxina se emplea principalmente en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. El mayor beneficio terapéutico se obtiene en pacientes con dilatación ventricular. Está específicamente indicada cuando la insuficiencia cardiaca va acompañada por fibrilación auricular.

También se administra en el tratamiento de determinadas arritmias cardiacas, como las supraventriculares, especialmente aleteo y fibrilación auriculares, siendo el principal beneficio la reducción del ritmo ventricular.

Mecanismo de acción

La digoxina tiene efectos sobre la contractilidad miocárdica y sobre las propiedades eléctricas del corazón (automatismo, excitabilidad y conductividad).

Inhibe la enzima ATPasa Na^+/K^+ dependiente. Este bloqueo incrementa la concentración intracelular de sodio y disminuye la de potasio. El aumento en la concentración de sodio intracelular activa el intercambiador Na^+-Ca^{++} y aumenta la entrada de calcio al interior de la célula que se intercambia con sodio. El resultado es un aumento de la concentración de calcio intracelular que favorece el acoplamiento de las proteínas contráctiles (actina, miosina) y explica el aumento de la contractilidad cardiaca (efecto inotrópico positivo).

Como consecuencia, aumenta el volumen minuto para cualquier presión de llenado ventricular, mejora los signos de congestión pulmonar y de hipoperfusión tisular y aumenta la capacidad funcional evaluada como tolerancia al ejercicio. El aumento del volumen minuto incrementa el flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular. Además, a nivel del túbulo renal, disminuyen la reabsorción de sodio y agua, lo que produce un efecto natriurético que contribuye también a reducir la presión de llenado ventricular y la presión capilar pulmonar.

Sobre las propiedades eléctricas del corazón, la digoxina produce una disminución del automatismo (efecto cronotrópico negativo) tanto a dosis terapéuticas como tóxicas, excepto en el nodo aurículoventricular (A-V), donde el automatismo aumenta a dosis altas. Disminuye la excitabilidad a dosis terapéuticas y la aumenta a dosis tóxicas y, por último, afecta a la conducción cardiaca disminuyendo la velocidad de propagación del estímulo o produciendo un enlentecimiento de la conducción (efecto dromotrópico negativo), tanto mayor, cuanto más elevada sea la dosis.

Vía de administración

La digoxina se puede administrar por vía oral y por vía intravenosa; la metildigoxina por vía oral.

Los efectos de ambos fármacos son casi idénticos, la diferencia fundamental radica en que la metildigoxina tiene un comienzo de acción algo más rápido y una duración un poco más larga (Ver Tabla 1).

La posología más frecuente en adultos está reflejada en la Tabla 2; 0,6 mg de ß-metildigoxina equivalen a 1 mg

Tabla 1. Características farmacocinéticas de la digoxina y la metildigoxina

	VÍA DE ADMÓN.	COMIENZO DE ACCIÓN	SEMIVIDA	DURACIÓN DE ACCIÓN
Digoxina	Vía oral Vía IV	60-120 min 15-30 min	30-40 h 30-40 h	2-6 días 2-6 días
Metildigoxina	Vía oral	40-120 min	48-72 h	40-10 días

Tabla 2. Posología

	VÍA DE ADMÓN	DOSIS DE ATAQUE	DOSIS DE MANTENIMIENTO
Digoxina	Vía oral Vía IV	0,75-1,5 mg/24 h 0,75-1 mg/24 h	0,25-0,50 mg/24 h
Metildigoxina	Vía oral	0,60 mg/24 h	0,20-0,40 mg/24 h

de digoxina. No obstante, es conveniente recordar que la dosificación de digitálicos debe realizarse siempre de forma individualizada.

Efectos adversos e intoxicación

Los glucósidos cardiotónicos son fármacos con un estrecho margen de seguridad, de hecho, los fenómenos tóxicos aparecen en un porcentaje significativo de pacientes. La sospecha de intoxicación debe ser motivo de suspensión inmediata del tratamiento.

Para descartar una posible intoxicación por digoxina se determina la digoxinemia, cuyos valores normales están comprendidos entre 0,5 y 2 ng/ml.

Como efectos adversos frecuentes puede producir arritmias (extrasistolia ventricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado, taquicardia auricular paroxística con bloqueo A-V), anorexia, náuseas y vómitos.

Ocasionalmente pueden provocar depresión, alteraciones oculares, diarrea y dolor abdominal. Excepcionalmente, ginecomastia, erupciones cutáneas y alteraciones hemáticas.

Los factores que favorecen la intoxicación son:

- Hipopotasemia.
- Niños y ancianos.
- Hipomagnesemia, hipercalcemia y administración farmacológica de calcio.
- Hipotiroidismo.
- Fármacos simpaticomiméticos por aumentar la excitabilidad y, por tanto, el riesgo de arritmias.
- La quinidina, verapamilo, amiodarona y propafenona disminuyen la eliminación del glucósido.
- Diuréticos no ahorradores de potasio porque pueden producir hipopotasemia.

Tratamiento de la intoxicación:

- Suspender la administración.
- Control de la kalemia: administración de potasio, hasta el límite normal alto, si es necesario.
- Control de arritmias cardiacas mediante la administración de fármacos antiarrítmicos como fenitoína y lidocaína.
- Si la absorción no ha sido completa se pueden administrar compuestos, como la colestiramina, que impidan la absorción.
- Si la intoxicación es grave se administran anticuerpos antidigoxina.

Interacciones

Es importante conocer las posibles interacciones, ya que éstas pueden modificar el resultado del tratamiento.

La eficacia de estos fármacos puede ser reducida por amilorida, fenitoína, antineoplásicos, penicilamina, neomicina (vía oral), resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol), levotiroxina, carbimazol, antiácidos, metoclopramida, acarbosa, goma guar, caolín, inductores enzimáticos (fenilbutazona, fenitoína, rifampicina), sulfasalazina, vasodilatadores (hidralazina, nitroprusiato sódico) y alimentos muy ricos en fibra.

La toxicidad puede ser potenciada si se administran conjuntamente con suxamentonio, amiodarona, itraconazol, propafenona, quinidina, diltiazem, nifedipina, verapamilo, espironolactona, metildopa, anticolinérgicos, atorvastatina, reserpina, sales de calcio (vía IV), diuréticos no ahorradores de potasio, antibióticos de amplio espectro por vía oral, trimetoprim, ß-bloqueantes, ibuprofeno, indometazina y diazepam.

INOTRÓPICOS ADRENÉRGICOS

Los inotrópicos adrenérgicos actúan aumentando la contractilidad del miocardio por estímulo de receptores ß-adrenérgicos. Se suelen utilizar cuando la terapia oral no es eficaz o en situaciones de emergencia.

Los más representativos del grupo son la dopamina y la dobutamina, aunque también pertenecen a este grupo fármacos como la adrenalina, la noradrenalina y la isoprenalina expuestos en el Capítulo 5 (fármacos simpaticomiméticos).

Dopamina

La dopamina es el precursor metabólico inmediato de la noradrenalina. Es una catecolamina neurotransmisora en el sistema nercioso central (SNC); agonista directo de receptores dopaminérgicos y que posee acciones estimulantes sobre receptores ß y α-adrenérgicos.

Se administra por vía intravenosa en infusión continua, por vía oral se inactiva, siendo un fármaco con una corta vida media, un comienzo de acción de 4-5 minutos y una duración de acción menor de 10 minutos.

Es metabolizada en hígado, riñón, plasma y tracto gastrointestinal (por vía oral es ineficaz) y se elimina mayoritariamente por orina.

Indicaciones
Está indicada en el tratamiento del shock de cualquier naturaleza (cardiogénico postinfarto, neurógeno, hipovolémico o hemorrágico, séptico, anafiláctico), en insuficiencia cardiaca refractaria y por sus efectos dopaminérgicos en casos de oliguria, anuria e insuficiencia renal aguda hemodinámica.

Mecanismos de acción
Sus efectos varían en función de las dosis administradas. Así, a dosis bajas estimula receptores dopaminérgicos y como resultado se produce vasodilatación, a dosis medias estimula receptores $ß_1$-adrenérgicos provocando vasodilatación y efecto inotrópico positivo, a

dosis mayores estimula receptores $ß_1$ y α-adrenérgicos produciendo efecto inotrópico positivo y vasoconstricción y, por último, a dosis altas estimula receptores α-adrenérgicos, lo que origina vasoconstricción.

Por tanto, el predominio de una acción u otra depende de su concentración en el organismo, ya que en función de dicha concentración se producirá el estímulo escalonado de los receptores con los que interactúa (Ver Tabla 3).

La dopamina suele usarse a dosis vasopresoras en casos de shock y en otros cuadros donde predomine la hipotensión, a dosis medias en insuficiencia cardiaca y a dosis bajas en oliguria y situaciones de insuficiencia renal aguda de causa hemodinámica.

Vía de administración
La única vía de administración es la vía endovenosa en perfusión continua. Las soluciones utilizadas para la dilución son:

- Solución glucosada al 5% (recomendada por mayor estabilidad).
- Solución salina al 0,9%.
- Solución glucosalina.
- Solución Ringer.

La dopamina se inactiva con soluciones alcalinas.

El ritmo de infusión ha de ser ajustado individualmente y desde dosis bajas en aumento hasta conseguir los resultados esperados. Es necesario efectuar un estrecho control para comprobar sus efectos durante la administración.

Efectos adversos
Los efectos secundarios más frecuentes son vasoconstricción, con riesgo de gangrena en pacientes con vasculopatías periféricas, taquicardia, náuseas y vómitos.

Dobutamina

Junto con la dopamina, la dobutamina es el fármaco más utilizado en el tratamiento del shock e insuficiencia cardiaca refractaria.

La dobutamina es una amina simpaticomimética sintética relacionada químicamente con la dopamina.

Su biodisponibilidad por vía oral es prácticamente nula, se administra por vía intravenosa, el tiempo de aparición del efecto por esta vía es de 2 minutos y el tiempo máximo de acción no es superior a 10 minutos.

Sus efectos adversos son semejantes a los de la dopamina aunque con una menor incidencia de taquicardia.

Mecanismo de acción
Estimula receptores $ß_1$-adrenérgicos (4-8 µg/kg/min) y en menor medida $ß_2$ y α.

Como resultado del estímulo $ß_1$-adrenérgico, produce un aumento de la fuerza contráctil del músculo cardiaco (efecto inotrópico positivo).

A mayores dosis estimula los receptores $ß_2$ y α que origina vasodilatación coronaria y vasoconstricción esplácnica y renal.

Indicaciones
Es la alternativa a la dopamina en el tratamiento del shock y de la insuficiencia cardiaca refractaria, en situaciones en las que el gasto cardiaco es bajo o insuficiente para satisfacer las demandas circulatorias.

Se administra en:

- Shock cardiogénico, séptico, hipovolémico.
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Insuficiencia cardiaca crónica (descompensada).
- Como sustituto del ejercicio físico en la realización de pruebas diagnósticas.

Vía de administración
La única vía de administración es la endovenosa en perfusión continua. La concentración de la dilución no debe exceder de 5 µg/ml.

El ritmo de infusión ha de ser individualizado según la respuesta y requerimientos del paciente, el intervalo de dosis se sitúa entre 1-20 µ/kg/min.

Las soluciones que se pueden usar para la dilución son:

- Solución salina al 0,9%.
- Solución glucosada al 5%.
- Solución glucosalina.
- Solución Ringer.

Tabla 3. Acciones de la dopamina en función de la dosis administrada

DOSIS	ESTÍMULO DE RECEPTORES	ACCIÓN
0,5-2 µg/kg/min	Dopaminérgicos	Vasodilatación
2-10 µg/kg/min	$ß_1$-adrenérgicos	Vasodilatación + efecto inotrópico
10-20 µg/kg/min	$ß_1$-adrenérgicos + α-adrenérgicos	Efecto inotrópico + vasoconstricción
>20 µg/kg/min	α-adrenérgicos	Vasoconstricción

Hay que evitar la dilución con soluciones alcalinas y la dosis usual es de 2,5-10 µg/kg/min.

Se pueden necesitar dosis de hasta 20 µg/kg/min. Excepcionalmente, se administran hasta 40 µg/kg/ min.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

Estos fármacos inhiben la fosfodiesterasa tipo III (más concentrada en corazón y fibra muscular lisa), enzima que degrada el AMPc a 5'-AMP; como resultado de la inhibición se produce un incremento en los niveles celulares de AMPc.

El fármaco representativo del grupo es la milrinona.

Mecanismo de acción

A nivel cardiaco, el aumento de AMPc estimula la entrada de Ca^{++} al interior de la célula y la salida de Ca^{++} de sus depósitos intracelulares; el resultado es un aumento de la concentración de calcio intracelular que produce un aumento de la fuerza contráctil (efecto inotrópico positivo) y de la frecuencia cardiaca. Además, el AMPc acelera la velocidad de relajación cardiaca (efecto lusitrópico positivo) y a nivel vascular produce vasodilatación arteriovenosa.

Por producir efecto inotrópico positivo y vasodilatador también se los conoce como fármacos inodilatadores.

Indicaciones

Se usan principalmente para el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes en los que no estén indicados o no respondan de forma adecuada al tratamiento con digoxina, diuréticos y/o vasodilatadores.

Vía de administración y dosificación

La milrinona se administra por vía intravenosa.

Los intervalos de dosis más usuales de la milrinona son:

- Dosis inicial IV: 50 µg/kg, administrados en 10 min.
- Dosis de mantenimiento: infusión de 0,35-0,75 µg/kg/min. Dosis máxima: 1,13 mg/kg/día.

El fármaco se debe diluir en solución salina fisiológica o glucosada al 5%.

Efectos adversos

Como efectos adversos más importantes: alteraciones gastrointestinales, hepatotoxicidad, arritmias ventriculares y supraventriculares y alteraciones hemáticas.

OTROS FÁRMACOS INOTRÓPICOS

El levosimendan es un derivado piridazinona-dinitrilo que actúa aumentando la contractilidad miocárdica y relajando el músculo liso vascular, por tanto, tiene acción dual (inodilatadora).

Se administra en terapia a corto plazo de la insuficiencia cardiaca congestiva crónica descompensada por vía intravenosa, con poca experiencia de uso y precio muy elevado.

RESUMEN

- La aparición de una entidad en la que exista un gasto cardiaco disminuido (insuficiencia cardiaca y shock) que no sea suficiente para abastecer la demanda metabólica va a originar en el organismo unos mecanismos de compensación efectivos durante un tiempo limitado. Es entonces cuando aparecen signos y síntomas de ese déficit. Esta situación de déficit de suministro sanguíneo a los tejidos se puede mejorar por medio de educación sanitaria (dieta, ejercicio, anular hábitos tóxicos) y fármacos inotrópicos solos o en combinación con otros fármacos (vasodilatadores, diuréticos, etc.).
- Dentro de los fármacos inotrópicos, el más utilizado es la digoxina (glucósido cardiotónico), el único usado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca de forma crónica por su facilidad de administración oral. La digoxina tiene un estrecho margen de seguridad, por tanto, es necesario controlar al paciente para disminuir el riesgo de aparición de efectos tóxicos.
- Hay que recomendar al paciente en tratamiento con digitálicos como la digoxina que tome la medicación a la misma hora, que no aumente o disminuya la dosis, que si ha de tomar otros fármacos lo consulte previamente por el riesgo de interacciones e indicarle la forma correcta de administración.
- También el paciente y/o los familiares deben conocer los signos y síntomas de intoxicación, así como los factores que pueden aumentar el riesgo de aparición de toxicidad. Uno de estos factores es la hipopotasemia, por lo que es conveniente efectuar controles de potasio plasmático antes de comenzar el tratamiento o si se ha producido intoxicación.
- Los fármacos inotrópicos adrenérgicos, como la dopamina y la dobutamina, se emplean más en cuadros de shock e insuficiencia cardiaca aguda. La respuesta a los inotrópicos adrenérgicos tiene que ser controlada comenzando la infusión con dosis bajas e ir aumentándolas hasta conseguir el efecto deseado.
- Los fármacos del grupo de los inhibidores de la fosfodiesterasa se usan como última opción en las insuficiencias que no han respondido satisfactoriamente al tratamiento convencional.

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid: CGCOF; 1999.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Blunton LL, Lazo JS, Parker KL, Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
- Lilley LL, Auker RS. Farmacología en enfermería. 2ª ed. Madrid: Harcourt; 2000.
- Medimedia Medicom. Vademécum internacional. Madrid: Medicom; 2003.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología para enfermería. 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

22 Fármacos antiarrítmicos

Yolanda Romero Gómez

Objetivos

- Definir arritmia e identificar sus distintos tipos.
- Recordar los conceptos electrofisiológicos cardiacos más relevantes.
- Identificar los distintos grupos de fármacos antiarrítmicos.
- Describir las principales características farmacológicas de los distintos grupos y subgrupos de antiarrítmicos y de los fármacos que los constituyen.
- Conocer las consideraciones enfermeras a tener en cuenta en la administración de los distintos grupos de fármacos, con el fin de garantizar su empleo seguro y eficaz.

INTRODUCCIÓN

Las arritmias son alteraciones de la frecuencia, ritmo, generación y/o conducción del impulso cardiaco. Algunas de las causas que pueden dar lugar a la aparición de arritmias son: isquemia miocárdica, alteraciones electrolíticas, perturbaciones del SNA y la administración de algunos fármacos que las pueden producir como efecto secundario.

En el presente capítulo, se resumen los distintos tipos de arritmias, así como su mecanismo de producción. Antes de describir los distintos grupos de fármacos antiarrítmicos se recuerdan algunos conceptos básicos en cuanto a la compleja electrofisiología cardiaca.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LAS ARRITMIAS

Las arritmias se diagnostican mediante electrocardiograma (ECG). Cada arritmia debe analizarse de forma sistemática poniendo especial atención en:

- La frecuencia auricular y ventricular. Se habla de taquiarritmias cuando la frecuencia cardiaca (FC) supera los 100 lpm y de bradiarritmias cuando la frecuencia es inferior a 60 lpm.
- El ritmo, regular o irregular. Típicamente irregular es la fibrilación auricular, en ella se encontrará un intervalo PP no constante.
- Identificación de ondas P y su relación con QRS.
- Determinación del intervalo PR (no debe ser superior a 0,20 seg).
- Determinación del intervalo QRS. La presencia de una arritmia de QRS ancho indica que la activación ventricular ocurre ajena al sistema específico de conducción, bien por foco ectópico, bloqueo de rama o existencia de una vía accesoria de conducción.
- Identificar el origen de la arritmia, si es posible (alteraciones iónicas, valvulopatía, etc.).
- Reconocer las posibles consecuencias para el paciente: angina, bajo gasto, síncope, etc.

Las arritmias pueden ser clasificadas atendiendo a diversos criterios, de forma resumida estos son (Ver Tabla 1):

- Según el mecanismo de producción se habla de:
  - Arritmias causadas por alteración del automatismo, ya sea éste normal (arritmias sinusales. En ellas el nodo sinusal aumenta o diminuye la frecuencia) o por aparición de marcapasos ectópico.
  - Arritmias originadas por alteración en la conducción del estímulo. La mayoría son bloqueos en las ramas del haz de His, donde una zona determinada se estimula más tardíamente o los estímulos transmitidos no son conducidos y se quedan bloqueados.
  - Trastornos mixtos.
- Dependiendo de si son rápidas o lentas, se habla de taquiarritmias o bradiarritmias.
- Según su origen respecto al ventrículo, se habla de supraventriculares y ventriculares.

ELECTROFISIOLOGÍA CARDIACA

Dentro de las células cardiacas existe una carga negativa en relación con el exterior celular. Esta diferencia de carga es lo que se denomina potencial de membrana en reposo. Este potencial viene dado fundamentalmente por la bomba Na^+/K^+. Cuando estas células son estimuladas química, eléctrica o mecánicamente se produce un paso de iones a través de las membranas celulares cardiacas que provocan la propagación del impulso eléctrico y, consecuentemente, la contracción miocárdica. Esto se conoce como potencial de acción y comprende cinco fases:

- Fase 0 o despolarización rápida. Debida a la penetración rápida de iones sodio. El potencial de reposo se hace positivo.
- Fase 1. En ella los canales rápidos de sodio se cierran y comienza un periodo de repolarización rápida.

Tabla 1. Clasificación de las arritmias

TAQUIARRITMIAS		BRADIARRITMIAS Y BLOQUEOS	SÍNDROMES DE PREEXCTACIÓN
Supraventriculares	**Ventriculares**		
Extrasístoles auriculares	Extrasístoles ventriculares	Bradicardia sinual	Síndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW)
Taquicardia supraventricular	Ritmo idioventricular acelerado (RIVA)	Ritmos de escape	
Flutter auricular	Taquicardia ventricular	Bloqueos auriculoventriculares	
Fibrilación auricular	Fibrilación ventricular		

- Fase 2 o de meseta. La repolarización cae lentamente por la entrada lenta de iones calcio.
- Fase 3. En ella los iones potasio salen hacia fuera y se produce una repolarización rápida.
- Fase 4. Potencial de reposo.

El intervalo entre la fase 0 y la 4 se conoce como duración del potencial de acción (DPA). El periodo entre la fase 0 y la mitad de la fase 3 se conoce como el periodo refractario efectivo o absoluto (PRE), donde no es posible estimular a la célula cardiaca para que se despolarice y transmita un impulso. Durante el resto de las fases, la célula cardiaca sí puede despolarizarse si recibe un estímulo fuerte y este periodo se denomina periodo refractario relativo (PRR).

Por otra parte, todas las células cardiacas son excitables, es decir, pueden despolarizarse y generar un potencial de acción cuando el estímulo es suficiente. Asimismo, todas las células cardiacas pueden conducir el impulso eléctrico a las células vecinas y, de ese modo, propagar el impulso por todo el corazón hasta que la despolarización es total.

Otro concepto importante es la refractariedad del músculo cardiaco o incapacidad transitoria de las células despolarizadas para responder a otro estímulo.

Por último, el automatismo es la capacidad del corazón para producir de forma automática su propio ritmo a través de las células del nodo sinusal y auriculoventricular. Generalmente, es el nodo sinusal el que marca el ritmo, ya que descarga a mayor frecuencia que el nodo auriculoventricular (entre 60 y 80 lpm). Si el nodo sinusal no funciona correctamente, es el nodo auriculoventricular el que se encarga de tomar el "mando" eléctrico e incluso si éste falla, las células de Purkinje pueden funcionar como tal.

CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Los antiarrítmicos son un grupo muy heterogéneo de fármacos y existen distintas clasificaciones basadas en el lugar anatómico de acción, los límites clínicos de actividad o su acción electrofisiológica sobre las fibras cardiacas aisladas. Esta última es la que goza de mayor popularidad y fue realizada por Vaughan-Williams en la década de los 60 del siglo pasado. Dicha clasificación contaba en principio con tan sólo tres grupos de fármacos, pero posteriormente fue modificada agregándole un cuarto grupo y subdividiendo el primer grupo en tres subgrupos denominados A, B y C (Ver Tabla 2). No obstante, esta clasificación excluye algunos agentes con actividad antiarrítmica que también se mencionarán a lo largo del presente capítulo.

Grupo I

Los fármacos de este grupo son agentes antiarrítmicos cuya acción predominante consiste en la estabilización de la membrana mediante el bloqueo de los canales del sodio. Dicho bloqueo reduce la velocidad de conducción del impulso y disminuye la excitabilidad cardiaca.

Subgrupo IA
Comprende los fármacos que prolongan la duración del potencial de acción (PA) y el PRE. A él pertenecen entre otros la quinidina, la procainamida y la disopiramida (Ver Tabla 3).

Los fármacos antiarrítmicos de este subgrupo pueden producir las siguientes reacciones adversas:

- Alteraciones digestivas: náuseas, vómitos, diarrea y anorexia. Son los efectos adversos más frecuentes. La diarrea afecta al 30-50% de los pacientes y aparece especialmente con quinidina, sobre todo al inicio del tratamiento. Cuando es leve y el paciente evoluciona adecuadamente con el antiarrítmico puede recurrirse al empleo de antidiarreicos.
- Efecto anticolinérgico: sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y retención urinaria, que pueden obligar a suspender el tratamiento y que contraindican su uso en pacientes que padecen glaucoma, hipertrofia de próstata o miastenia gravis.
- Reacciones de hipersensibilidad o alergia; son más frecuentes con procainamida, pueden dar lugar a la

Tabla 2. Clasificación de fármacos antiarrítmicos (Vaughan-Williams)

	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV
IA	Quinidina Procainamida Disopiramida	Bloqueantes ß-adrenérgicos	Amiodarona Bretillo Sotalol	Verapamilo Diltiazem Adenosina
IB	Lidocaína Fenitoína Mexiletina Aprindina Tocainida			
IC	Flecainida Propafenona			

Tabla 3. Fármacos antiarrítmicos del subgrupo IA. Dosis orientativas por vía oral en adultos

FÁRMACO	DOSIS
Quinidina	275-550 mg/6-8 h
Procainamida	50 mg/kg/día en 2-6 tomas
Disopiramida	400-800 mg/día en varias tomas

ACTIVIDADES ENFERMERAS

- **Determinar la tensión y FC basales, los intervalos del ECG y aumentar la FC (empleando atropina, marcapasos) en los pacientes con bradicardia sinusal antes de administrar lidocaína, debido a los efectos secundarios potenciales en el ECG.**
- **Valorar el estado neurológico para detectar posible toxicidad. Los síntomas secundarios más frecuentes son somnolencia, diplopía, visión borrosa, etc. La mayoría de estos síntomas se controlan disminuyendo la dosis administrada.**
- **La lidocaína se absorbe mal por vía oral, por lo que se administra por vía intravenosa a dosis de 1-5 mg/min.**
- **Registrar el peso diariamente. Todos los fármacos de este grupo han de administrarse con precaución en pacientes con bajo peso.**
- **Se vigilará el recuento sanguíneo completo, en caso de utilización de tocainida por el riesgo de agranulocitosis.**
- **Si se administra fenitoína por vía intravenosa, la velocidad de infusión debe ser siempre menor de 50 mg/min; sólo es necesario diluir en suero fisiológico. Se evitará la administración intramuscular, debido a que la absorción es inconstante y puede producirse necrosis del tejido.**
- **Valorar signos y síntomas de alteración pulmonar si se está administrando tocainida, ya que puede desencadenar fibrosis pulmonar que obliga a suspender el tratamiento.**

aparición de fiebre, urticaria, asma, trombocitopenia y hepatitis. La trombocitopenia desaparece rápidamente al interrumpir el tratamiento.

- Con la utilización de procainamida puede aparecer en un 20% de los pacientes un síndrome similar al lupus con fiebre, artralgias, pericarditis o derrame pericárdico y que desaparece al interrumpir el tratamiento.
- Aparece cinconismo con dosis altas de quinidina.
- Es un cuadro complejo con síntomas neurológicos y psiquiátricos. Su manifestación obliga a la reducción de la dosis.
- Alteraciones cardiacas: hipotensión grave y bradicardia, aunque es mucho más característica la presencia de taquicardia ventricular, bloqueos aurículoventriculares (AV) y depresión de la contractibilidad. Actualmente, debido a que no se usan a dosis altas, es infrecuente la aparición de taquicardia ventricular y el descenso de la contractibilidad en general es bien tolerado. Está descrita la aparición de taquicardia en *Torsade de Pointes* (taquiarritmia ventricular) con el uso de la quinidina, bien en los primeros días del tratamiento o en tratamientos prolongados asociada a hipopotasemia a dosis habituales o elevadas.

Subgrupo IB

Reducen la duración del PA y del PFR, y suprimen la excitabilidad ventricular. Tienen efectos anticolinérgicos mínimos. Dentro de este subgrupo se encuentran la lidocaína, fenitoína, tocainida y mexiletina.

Están indicados en el tratamiento sintomático de arritmias ventriculares.

Los efectos adversos son similares a los producidos por los antiarrítmicos del subgrupo anterior, consistiendo fundamentalmente en alteraciones digestivas como náuseas, vómitos, anorexia y dispepsia; alteraciones cardiovasculares como bradicardia, hipotensión, bloqueo AV, depresión de la contractibilidad, ensanchamiento del QRS y riesgo de arritmias.

Entre las manifestaciones neurológicas destacan las parestesias y el vértigo, pudiendo aparecer incluso depresión respiratoria y convulsiones. Se pueden administrar por vía oral (Ver Tabla 4) y algunos de ellos, como la fenitoína y la lidocaína, por vía intravenosa.

Subgrupo IC

Son los fármacos con mayor eficacia bloqueante de los canales del ión sodio. Disminuyen la conducción y no modifican la duración del PA de forma significativa. Entre ellos se encuentran la flecainida y la propafenona.

Son útiles en el tratamiento de arritmias ventriculares refractarias a otros antiarrítmicos y, en particular, en la taquicardia ventricular. Tienen mínimos efectos vagolíticos.

Tabla 4. Fármacos antiarrítmicos del subgrupo IB. Dosis orientativas por vía oral en adultos

FÁRMACO	DOSIS
Tocainida	400-600 mg/8-12 h
Mexiletina	200 mg/6-8 h

Las dosis orientativas por vía oral pueden observarse en la Tabla 5. Ambos fármacos se pueden administrar también por vía intravenosa.

Tabla 5. Fármacos antiarrítmicos del subgrupo IC. Dosis orientativas por vía oral en adultos

FÁRMACO	DOSIS
Flecainida	50-100 mg/12 h
Propafenona	150-300 mg/8 h

Sus efectos adversos tampoco difieren en gran medida de los producidos por los grupos anteriores. Pueden producir alteraciones digestivas: náuseas, vómitos, anorexia, sensación de plenitud, sabor metálico e, incluso, ictericia colestásica; alteraciones neurológicas: mareos, parestesia, temblor y visión borrosa; y, por último, y las más importantes, alteraciones cardiovasculares: bradicardia, hipotensión, bloqueo AV y disminución de la contractibilidad. Hay que añadir un importante efecto proarrítmico que se presenta en el 5-15% de los pacientes tratados, sobre todo si se asocian con otros antiarrítmicos del grupo IA.

Grupo II

Los ß-bloqueantes son un grupo de fármacos capaces de provocar un bloqueo específico, competitivo y reversible de los receptores ß-adrenérgicos. Con ello consiguen reducir la acción del sistema simpático sobre el corazón, evitando la acción de las catecolaminas. Como consecuencia se produce una menor FC, un retraso en la conducción del nodo AV y una disminución de la contractibilidad y automatismo cardiaco.

Propiedades farmacodinámicas:

- Cardioselectividad: indica que un ß-bloqueante es capaz de bloquear los receptores cardiacos $ß_1$ a dosis que no bloquean los receptores $ß_2$ situados en otros órganos. Es un término relativo porque si se aumenta la dosis del fármaco la cardioselectividad desaparece. Una de las ventajas que ofrecen los fármacos cardioselectivos es que se pueden administrar con mayor seguridad en pacientes con patología bronquial, ya que no producen broncoespasmo.

ACTIVIDADES ENFERMERAS

- **Controlar la aparición de arritmias por sus efectos proarrítmicos. Diversos estudios desaconsejan su uso en pacientes con cardiopatía isquémica, ya que pueden deteriorar la función ventricular y la flecainida incluso aumenta la mortalidad por arritmias.**
- **Se pueden administrar con alimentos y con antiácidos.**
- **Vigilar la aparición de hipotensión postural.**

- Actividad simpaticomimética intrínseca (ASI): al unirse el fármaco al receptor específico produce un efecto similar cualitativamente al del agonista, aunque mucho menos intenso. Debido a esta actividad produce una acción inótropa y cronótropa menor por lo que originará más difícilmente insuficiencia cardiaca o intensa bradicardia.
- En la Tabla 6 se clasifican algunos de los fármacos ß-bloqueantes de acuerdo con estas dos propiedades.

En cuanto a sus indicaciones, son útiles para prevenir arritmias por hiperactividad simpática post-infarto, responsables de la muerte súbita tras el infarto, así como en las arritmias desencadenadas por el ejercicio o el estrés emocional. Los individuos con tirotoxi-cosis, así como los que presentan estenosis mitral, también pueden beneficiarse de su administración.

Las reacciones adversas más importantes son debidas a sus efectos cardiovasculares, con posibilidad de producir bradicardia, bloqueos de la conducción e insuficiencia cardiaca por bloqueo $ß_1$. Como consecuencia del bloqueo de receptores $ß_2$ pueden producir aumento del tono muscular bronquial con la probabilidad de favorecer la aparición de broncoespasmo, aumento del tono vascular periférico, atenuación de los síntomas de hipoglucemia y alteraciones del perfil lipídico. A nivel del SNC pueden producir alteración del patrón del sueño, depresión y cansancio.

Se ha descrito un síndrome de retirada de ß-bloqueantes cuando se interrumpe la administración de forma brusca en pacientes con tratamiento crónico, que se manifiesta con dolor precordial, arritmias e infarto de miocardio,

Tabla 6. Clasificación de ß-bloqueantes

	ß-BLOQUEANTES	ß-BLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS
Con ASI	Acebutolol	Pindolol Mepindolol
Sin ASI	Metoprolol Atenolol	Propanolol Timolol Nadolol

que puede ser mortal, por lo que en los casos de insuficiencia coronaria se recomienda una retirada progresiva (Ver Tabla 7).

Grupo III

Los fármacos antiarrítmicos de este grupo prolongan la duración del PA y el PRF. El principal representante es la amiodarona. Otros fármacos del grupo son el sotalol y el bretilio (Ver Tabla 8).

La amiodarona tiene el inconveniente de producir reacciones adversas frecuentes cuando se administra de forma crónica. A las ya clásicas reacciones digestivas, entre las que destacan las náuseas, vómitos, anorexia y estreñimiento, se suman manifestaciones neurológicas, como cefalea, mareo, vértigo, temblor, debilidad muscular e insomnio. También pueden aparecer hipotensión, bradicardia, bloqueo AV, insuficiencia cardiaca y taquicardias ventriculares; además, pueden producir alteraciones cutáneas como eritema, fotosensibilidad y pigmentación gris-azulada de la piel, y reacciones oftálmicas con la formación de depósitos corneales de lipofuscina.

A nivel pulmonar se ha descrito la aparición de neumonitis y fibrosis pulmonar, que obligan a la retirada del fármaco y, a veces, a la administración de corticoides.

Se han registrado casos de toxicidad hepática, con incremento de transaminasas, cirrosis y hepatitis, y alteraciones del funcionalismo tiroideo. Por todo ello, es necesario establecer periódicamente controles adecuados de función pulmonar, hepática y tiroidea, y oftalmológicos, además de los controles sobre la función y el ritmo cardiaco.

Se emplea en taquiarritmias tanto supraventriculares como ventriculares.

ACTIVIDADES ENFERMERAS

- **Si se administra un segundo bolo de bretilio, se realizará pasados de 10 a 15 minutos del bolo inicial, administrándolo lentamente.**
- **Los efectos simpaticomiméticos iniciales que produce el bretilio pueden causar un aumento de las arritmias ventriculares, la FC y la TA. Este aumento es un efecto transitorio y dura alrededor de 30 minutos.**
- **En la administración intramuscular de bretillo se rotarán los puntos de inyección para evitar la necrosis e inyectarlo profundamente.**
- **Si el paciente está tomando amiodarona deberá evitar la exposición prolongada al sol y usar prendas de vestir que le protejan, además de filtros solares. Por otra parte, ha de controlar sus funciones hepática, pulmonar y tiroidea. De forma regular se vigilarán las constantes vitales.**

Tabla 7. Dosis de ß-bloqueantes

ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO II	DOSIS ORIENTATIVAS EN ADULTO (VÍA ORAL)
Propanolol	10-40 mg/8 h Dosis máxima: 240 mg/día
Acebutolol	100-200 mg/8 h Dosis máxima: 1.200 mg/día
Metoprolol	50 mg/8-12 h Dosis total diaria: 300 mg
Pindolol	5-10 mg/6 h
Atenolol	50-100 mg/24 h
Nadolol	80-160 mg/24 h

Tabla 8. Antiarrítmicos del grupo III. Dosis orientativas

ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO III	DOSIS ORIENTATIVAS EN ADULTO (VÍA ORAL)
Amiodarona	600-800 mg/día
Sotalol	160 mg/12 h

El bretilio comenzó a utilizarse como hipotensor, pero rápidamente se vio su eficacia en el tratamiento de arritmias ventriculares malignas en pacientes que no responden a la lidocaína. Se usa únicamente por vía intravenosa en infusión a dosis de 0,5-2 mg/min.

El sotalol es un fármaco ß-bloqueante, pero se incluye en el grupo III de antiarrítmicos debido a que produce un incremento de DPA y del PRE a diferencia del resto de ß-bloqueantes. Es efectivo en el tratamiento de ectopias auriculares y ventriculares e, igual que el anterior, en arritmias ventriculares resistentes a la lidocaína. Sus efectos adversos corresponden a los del resto de los ß-bloqueantes.

Grupo IV

Dentro de este grupo se incluyen los antagonistas del calcio: verapamilo y diltiazem, y la adenosina. Hay que tener en cuenta que potencian la depresión de la contractibilidad y la bradicardia inducida por los antiarrítmicos de los grupos anteriores, ya que ejercen un efecto directo sobre el nodo sinusal y AV. Además, el verapamilo produce estreñimiento en el 30% de los pacientes tratados. Todos ellos pueden provocar mareos y malestar general, cefaleas, edema maleolar y enrojecimiento facial.

Están indicados en el tratamiento de arritmias supraventriculares provocadas por circuitos de reinicio en unión AV. Como antiarrítmico prácticamente sólo se emplea el verapamilo, siendo la dosis oral, en adultos, más habitual de 120-180 mg/12 h.

En cuanto a la adenosina, actúa a nivel de receptores específicos disminuyendo el automatismo y la FC a nivel del nódulo sinusal y AV. Es el fármaco de elección en la taquicardia paroxística supraventricular. En cuanto a sus efectos adversos, en pacientes asmáticos puede aparecer broncoconstricción y disnea. También puede producir cefalea, náuseas, enrojecimiento cutáneo, opresión torácica, bradicardia, asistolia y bloqueo AV completo. Debido a su semivida extremadamente corta, los efectos secundarios suelen desaparecer rápidamente.

Inicialmente se inyectan 6 mg en bolo para disminuir al mínimo los efectos adversos y de no obtenerse respuesta se pueden administrar otros 12 mg también en bolo intravenoso.

ACTIVIDADES ENFERMERAS

- **Si se administra verapamilo por vía intravenosa conjuntamente con ß-bloqueantes es necesario tener precaución pues la interacción puede conducir a la aparición de arritmias ventriculares.**
- **Controlar el ECG, porque son fármacos que pueden aumentar el intervalo PR y puede aparecer bloqueo AV.**
- **Si se administran conjuntamente con digoxina, vigilar si aparecen síntomas de intoxicación digitálica.**

OTROS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Entre ellos se encuentran las sales de potasio y la digoxina, fármacos expuestos en otros capítulos.

De las sales de potasio solamente recordar que su administración intravenosa siempre debe realizarse lentamente y diluidas en suero de 500 cc. Se usan en caso de extrasistolia ventricular causada por hipopotasemia y no se administrarán nunca en el bloqueo AV ni en la insuficiencia renal.

INDICACIONES FARMACOLÓGICAS SEGÚN EL TIPO DE ARRITMIA

Fibrilación auricular

Si es sintomática puede tratarse con fármacos del grupo IA, pero si existen antecedentes de fibrilación o flutter auricular deben administrarse conjuntamente fármacos depresores del seno AV como digoxina, propanolol o verapamilo.

Taquicardia sinusal

En muchas ocasiones es una reacción normal a gran variedad de tensiones emocionales, fisiológicas y patológicas. Los fármacos más utilizados son el propanolol y el verapamilo.

Arritmias asociadas al síndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW)

En su fisiología se incluye una vía de comunicación anómala (haz de Kent) entre aurículas y ventrículos, por lo que no se recomienda usar adenosina, digitálicos, ni verapamilo, ya que pueden facilitar la comunicación por este canal anómalo y empeorar la respuesta ventricular. En la mayoría de los casos, si no se realiza cardioversión eléctrica, se emplea amiodarona, procainamida o propafenona.

Extrasístoles ventriculares

En general, se presupone que en personas sanas no suponen peligro y, por lo tanto, no requieren tratamiento. Si aparecen en el periodo postinfarto se suele usar lidocaína o amiodarona. En pacientes con historia de

cardiopatía y patología coronaria se usan ß-bloqueantes si la función ventricular es buena y amiodarona en caso contrario.

Taquicardia ventricular

Cuando aparece en el periodo postinfarto se recomienda usar lidocaína. Cuando ésta no es efectiva o está contraindicada se administra procainamida o amiodarona. La procainamida es de elección fuera del contexto del infarto.

Se han asociado a los fármacos del grupo IC propiedades proarrítmicas, con un aumento de la mortalidad cuando se administran en el tratamiento de taquicardias ventriculares postinfarto.

Fibrilación ventricular

El tratamiento fundamental es la cardioversión eléctrica. La lidocaína y la procainamida pueden aumentar la efectividad de la cardioversión.

En la Tabla 9 se hace un resumen de estas indicaciones.

ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS EN PACIENTES CON OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS

Ciertos grupos de pacientes deben evitar la utilización de determinados subgrupos de fármacos antiarrítmicos. Así, en presencia de:

- Asma, valvulopatía periférica e hipoglucemia, hay que evitar ß-bloqueantes y propafenona.
- Estreñimiento, deberá evitarse el verapamilo.
- Neumopatía, no se usará amiodarona.
- Diarrea, se evitará la quinidina.
- Trasplante cardiaco, no emplear la adenosina.
- Intervalo QT prolongado, se evitará el empleo de quinidina, procainamida, disopiramida y sotalol.
- Antecedentes de infarto agudo de miocardio, no se utilizará flecainida.
- Estenosis aórtica o subaórtica, no se usará bretilio.
- Insuficiencia cardiaca, no se administrará disopiramida ni flecainida.

Tabla 9. Indicaciones generales de los fármacos antiarrítmicos

GRUPOS ANTIARRÍTMICOS	INDICACIONES
Grupo IA	Amplio espectro: taquicardias supraventriculares y ventriculares
Grupo IB	Taquicardias ventriculares
Grupo IC	Arritmias ventricular refractarias a otros fármacos
Grupo II	Taquicardia supraventricular o por activación simpática
Grupo III	Amplio espectro
Grupo IV	Taquicardias supraventriculares

RESUMEN

- La aparición de arritmias puede pasar desapercibida al cursar de forma asintomática, no obstante, las arritmias graves pueden poner en peligro la vida del paciente.
- Los fármacos antiarrítmicos han demostrado su eficacia en el tratamiento de las arritmias cardiacas, pero tienen como contrapunto que a largo plazo ellos mismos pueden originar arritmias. Por esto, antes de su administración hay que efectuar un riguroso examen de posibilidades terapéuticas alternativas (marcapasos, desfibriladores, ablación quirúrgica de la vía accesoria).
- Por otra parte, la identificación de los factores precipitantes como la hipopotasemia o la isquemia miocárdica, la minimización de riesgos al elegir el método terapéutico, el conocer las contraindicaciones específicas en determinados grupos de pacientes, el diagnosticar el tipo de arritmia, etc., harán que se usen los antiarrítmicos de forma más eficaz.

RESUMEN (continuación)

- Es importante que el paciente siga un control periódico de la tolerancia al fármaco a través de su consulta de atención primaria. El paciente debe conocer la importancia de mediciones frecuentes de su TA y FC así como, si es necesario, de los niveles plasmáticos del fármaco administrado, debido a los efectos tóxicos que éste pueda provocar.
- Es necesario explicar al paciente que es normal que al principio del tratamiento aparezca fatiga o mareo, que irán desapareciendo paulatinamente. De igual manera, se le informará de aquellos signos y síntomas que deberá comunicar en caso de que aparezcan, según el tipo de fármaco que se prescriba, por ejemplo, dificultad para respirar, bradicardia persistente, dolor torácico, náuseas-vómitos persistentes, etc. El paciente debe conocer la importancia de informar de cualquier signo de reaparición de la disrritmia.
- Las indicaciones de los fármacos antiarrítmicos son, por una parte, el tratamiento activo de la arritmia establecida y, secundariamente, la prevención de su recurrencia. Los antiarrítmicos, por lo general, suprimen las arritmias al bloquear el flujo a través de canales de iones específicos o alterar la función del SNA.
- Recordar que existen múltiples clasificaciones de los fármacos antiarrítmicos. La más utilizada es la basada en la acción electrofisiológica de los agentes antiarrítmicos sobre las fibras cardiacas. Según esta clasificación existen cuatro grupos de fármacos, cada uno de ellos con sus características propias.
- El grupo I tiene actividad estabilizadora de membrana, de manera que se reduce la despolarización de la membrana celular cardiaca y se restringe la corriente de entrada rápida de sodio. Tales agentes suelen subdividirse atendiendo a su influencia en la duración del potencial de acción. Así, existen los que la alargan (grupo IA), los que la acortan (grupo IB) o los que la afectan de manera compleja (grupo IC).
- El grupo II corresponde a los fármacos que reducen el posible desarrollo de arritmias inducidas por las catecolaminas. Son los fármacos del grupo de los ß-bloqueantes.
- Los fármacos del grupo III tienen un efecto pequeño o nulo sobre la fase 0, pero prolongan la duración del potencial de acción, con el consiguiente aumento del PRE.
- Los antagonistas del calcio, pertenecientes al grupo IV inhiben la corriente de entrada lenta del calcio y aceleran las fases dos y tres del potencial de acción.
- Por último, recordar que el margen terapéutico de los antiarrítmicos es pequeño. Será la experiencia y la observación detallada la que llevarán a la elección del fármaco adecuado y a la dosis correcta según el tipo de paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Beneit JV, De Miguel V, Moreno A, Portolés A, Puerro M, Vargas E. Guía enfermera para la utilización de medicamentos y vademécum. Madrid: Síntesis; 1999.
- Brunton Ll, Lazo JS, Parker Kl. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. 2ª ed. Madrid: CGCOF; 2003.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
- Villa Alzázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

23 Fármacos antianginosos

Yolanda Romero Gómez

Objetivos

- Recordar el concepto de angina y su clasificación.
- Conocer los grupos farmacológicos más usados en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.
- Informar al paciente sobre las características del fármaco utilizado, sus efectos secundarios y las precauciones que hay que tomar con la administración de estos fármacos.
- Educar al paciente sobre los distintos aspectos del tratamiento antianginoso.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica, también denominada enfermedad coronaria, incluye un conjunto de manifestaciones de la perfusión insuficiente del miocardio, fundamentalmente, la angina de pecho y el infarto agudo de miocardio (IAM). La cardiopatia isquémica sigue siendo una de las primeras causas de muerte a nivel mundial y, habitualmente, es consecuencia de la aterosclerosis del árbol vascular coronario.

Se puede definir la angina de pecho como el cuadro de dolor precordial causado por isquemia miocárdica (desequilibrio entre el oxígeno requerido por el corazón y el oxígeno suministrado por los vasos coronarios). En el 90% de los casos su origen es el estrechamiento de los vasos coronarios debido a arterioesclerosis. Su prevalencia aumenta con la edad en ambos sexos.

El diagnóstico de la angina es fundamentalmente clínico y se basa en un buen interrogatorio acerca de las características del síntoma principal (el dolor torácico). Los principales datos a recoger son:

- Actividades que hacen aparecer el dolor anginoso en el paciente y también todo aquello que sirve para aliviarlo (reposo, administración de nitroglicerina, etc.).
- Sitio donde se presenta el malestar y hacia donde se irradia, así como si se acompaña de otros síntomas como sudor, náuseas, palpitaciones, falta de aire, etc.
- Identificar cuándo se inicia y cuánto dura. En general sólo dura unos minutos y cede paulatinamente al suprimir los factores precipitantes.

Se puede clasificar la angina de pecho en (Ver Tabla 1):

- Angina estable: la Sociedad Española de Cardiología la define como aquélla cuyas características clínicas no han cambiado en el último mes.
- Angina inestable: aquélla de reciente inicio (menos de un mes de evolución) o aquélla que va cambiando sus características en cuanto a frecuencia, gravedad, intensidad o nivel de esfuerzo que la desencadena.
- Angina variante o de Prinzmetal: en ella se produce espasmo vascular coronario y suele aparecer en reposo, mucho tiempo después del ejercicio o durante el sueño.

Tabla 1. Clasificación de la angina de pecho

ANGINA ESTABLE
- Grado I: la actividad física diaria no produce dolor
- Grado II: ligera limitación de la actividad física diaria
- Grado III: importante limitación de la actividad física ordinaria
- Grado IV: incapacidad para realizar cualquier actividad física sin dolor

ANGINA INESTABLE
- De reciente comienzo
- Prolongada (> 15-30 min)
- De reposo
- Postinfarto (en el primer mes de evolución)

ANGINA VARIANTE O DE PRINZMETAL

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ANGINA

El objetivo del tratamiento farmacológico de la angina de pecho es mejorar la supervivencia del paciente y evitar las crisis anginosas. Con el tratamiento farmacológico se persigue mejorar la circulación sanguínea coronaria y, secundariamente, reducir los requerimientos miocárdicos de oxígeno.

El tratamiento se basa en tres grupos de fármacos clásicos: nitratos, bloqueantes de los canales del calcio y ß-bloqueantes.

Nitratos

Se emplean en el tratamiento de la angina desde 1867 y en la actualidad continúan siendo fundamentales y muy utilizados en el alivio de esta patología. Los más usados del grupo son la nitroglicerina, el dinitrato y el mononitrato de isosorbida.

Mecanismo de acción
Facilitan la formación de óxido nítrico (NO), lo que provoca un incremento de (monofosfato de guinidina cíclico) GMPc que origina una relajación generalizada de la musculatura lisa. Son potentes venodilatadores y dilatadores arteriales.

Tienen un doble efecto: disminuyen la demanda de oxígeno e incrementan el flujo coronario. Esto lo logran mediante:

- La relajación de la musculatura lisa vascular, consiguiendo una disminución del retorno venoso y en consecuencia una reducción de la precarga (aumenta el flujo coronario subendocárdico).
- La vasodilatación arterial que hace disminuir la tensión

sistólica en la pared ventricular, con lo que disminuye la postcarga, mejorando el flujo de pequeños vasos coronarios y originando una redistribución del flujo desde las arterias sanas a zonas isquémicas.

Como consecuencia desaparece el dolor y el paciente tolera mayor actividad sin aparición del mismo.

Vías de administración (Ver Tabla 2)
En las crisis se utiliza nitroglicerina por vía sublingual, ya que así se evita el efecto de "primer paso" hepático, alcanzando buenos niveles en sangre de forma casi inmediata. Se puede usar de manera profiláctica 0,4-0,8 mg, con una duración del efecto de 30 minutos. Se recomienda administrarla con el paciente sentado, porque en bipedestación se favorece la aparición de síncope por caída de la presión arterial y en decúbito o acostado se aumenta el gasto cardiaco. Se debe aconsejar al paciente que rompa el comprimido con los dientes y lo coloque después debajo de la lengua para su absorción, sin tragar saliva. Se tendrá que indicar al paciente que puede repetir la administración de hasta tres dosis, con intervalos de cinco minutos entre ellas, y si el dolor persiste tendrá que acudir al hospital ante la posibilidad de que se trate de un infarto de miocardio. Actualmente, también viene comercializado en forma de spray que se aplica a través de una o dos pulsiones sublinguales (400 µg/pulsión).

Para la prevención del dolor torácico de forma mantenida se administran nitratos (dinitrato y mononitrato de isosorbida) por vía oral. Se aconseja el mononitrato por no precisar metabolismo hepático previo. También se puede administrar nitroglicerina por vía transdérmica. Se empezó usando la nitroglicerina en forma de gel que debía aplicarse cada 4-6 horas, pero actualmente se emplean parches adhesivos de liberación continua en los que la dosis administrada es estable durante el tiempo en que el parche está colocado. Es importante que se coloquen en zonas libres de vello, preferentemente de cintura hacia arriba, y asegurarse de que quedan bien adheridos. Se ha de recomendar a los pacientes que roten el lugar de aplicación con el fin de evitar reacciones alérgicas al excipiente.

Con ambas formas de aplicación es posible desarrollar tolerancia y, para evitarlo, es necesario dejar un intervalo de 10 a 12 horas al día libres de fármaco, siendo lo más usual el establecer una pauta en la que se descanse por la noche y primeras horas de la mañana.

La perfusión intravenosa de nitroglicerina se utiliza en la angina inestable, así como en el edema agudo de pulmón, ya que al disminuir la precarga disminuye también la presión capilar pulmonar y se evita la trasudación de líquido al alveolo. Durante su administración es necesario vigilar estrechamente la hemodinámica del paciente.

Para mayor seguridad se debe administrar a través de bomba de infusión volumétrica. Normalmente, se comienza con dosis de 5 µg/kg/min, se continúa con la dosis más baja que produzca el efecto deseado y antes de su retirada hay que ir disminuyendo poco a poco la cantidad administrada, vigilando la reaparición de isquemia o hipertensión arterial. Preferentemente se usarán sueros en cristal, ya que el plástico absorbe la nitroglicerina fácilmente. La dosificación estándar es de 25 mg de nitroglicerina en 250 de glucosa al 5%.

Efectos secundarios
- Por cualquier vía de administración pueden producir: cefalea pulsátil, hipotensión, taquicardia refleja, rubor facial y a veces nerviosismo. La cefalea suele ser frecuente en las primeras dos o tres semanas de tratamiento y puede requerir la administración de analgésicos.
- Con los parches transdérmicos puede aparecer irritación local. Es necesario aconsejar al paciente que rote diariamente el lugar de colocación del parche y que lo coloque en zonas libres de vello para una correcta absorción.
- Otro efecto secundario, aunque muy raro, es la aparición de metahemoglobinemia, que suele presentarse con dosis elevadas y mantenidas del fármaco.
- Reacciones de hipersensibilidad.

Contraindicaciones/precauciones
- Hipersensibilidad a nitratos.
- Hipotensión y estenosis aórtica severa.

Tabla 2. Formas de administración de los nitratos

FÁRMACOS	DOSIS	PAUTA	ADMINISTRACIÓN
Mononitrato de isosorbide comprimidos	20-40 mg	1/8 h	Oral
Monitrato de isosorbide comprimidos retard	60 mg	1/24 h	Oral
Nitroglicerina spray	400 µg	Ajustando dosis según respuesta	Sublingual
Nitroglicerina	5,10 ó 15 mg	Cada 24 h, retirándolo de 10 a 12 h si se indica	Parche transdérmico
Nitroglicerina en ampollas	5 mg	5 a 20 µg/min	Intravenosa
Nitroglicerina en comprimidos sublinguales	0,8 mg	Puede repetirse	Sublingual

- Glaucoma, hemorragia cerebral y traumatismos craneales, ya que pueden aumentar la presión intraocular e intracraneal.
- IAM reciente.
- Anemia grave.
- Primer trimestre del embarazo y lactancia.
- No se debe suspender bruscamente el tratamiento.

Interacciones
- El alcohol puede potenciar los efectos tóxicos de los nitratos.
- La administración concomitante con sildenafilo (fármaco indicado en la disfunción eréctil) aumenta el riesgo de hipotensión. Por ello no se han de administrar nitratos en tratamiento de urgencia a pacientes que hayan tomado sildenafilo en las seis horas previas.
- Si se administran junto con ß-bloqueantes pueden potenciarse sus efectos.
- La infusión de nitroglicerina puede aumentar la excreción de heparina y reducir su efecto anticoagulante.

Bloqueantes de los canales del calcio

El ión calcio interviene en numerosos procesos fisiológicos (liberación de neurotransmisores, activación de enzimas, coagulación sanguínea, secreción de hormonas, etc.) por lo que cabría esperar que los fármacos que modificaran su concentración intracelular provocarían numerosos efectos colaterales. Sin embargo, los fármacos bloqueantes de los canales del calcio tienen gran selectividad sobre el canal y especificidad sobre los tejidos donde actúan, por lo que sus efectos adversos son mucho menores de los esperados con un tipo de fármacos que disminuyen la concentración intracelular del calcio.

Los bloqueantes de los canales del calcio o antagonistas del calcio, desarrollados a partir de la década de los 70 del siglo XX, representan un avance importante en la terapia cardiovascular en el tratamiento de la angina, la hipertensión y las arritmias.

Mecanismo de acción
Actúan inhibiendo la entrada de calcio al interior de la célula mediante el bloqueo de los llamados "canales lentos". Muestran una gran especificidad por ciertos tejidos limitándose su acción a las fibras musculares lisas vasculares, miocardio y fibras conductoras del impulso cardiaco. Provocan vasodilatación, fundamentalmente arterial, y una disminución de las resistencias vasculares periféricas. Además, producen un enlentecimiento de la conducción y del automatismo cardiaco.

Indicaciones terapéuticas
Hipertensión arterial, arritmias y angina. Algunos de ellos también se utilizan para el tratamiento del espasmo cerebral y de la migraña vasoespástica, ya que provocan una potente vasodilatación coronaria y cerebral.

Se pueden administrar solos o bien asociados a nitratos o ß-bloqueantes.

Grupos de fármacos
Existen tres grupos principales de antagonistas del calcio: las fenilalquilaminas, las benzotiacepinas y las dihidropiridinas, siendo los fármacos más representativos de estos grupos el verapamilo, el diltiazem y el nifedipino, respectivamente (Ver Tablas 3 y 4).

Los dos primeros grupos tienen mayor afinidad por las células del sistema de conducción cardiaco y las arterias coronarias, por lo que se emplean fundamentalmente como fármacos antiarrítmicos. Las dihidropiridinas tienen mayor acción a nivel de los vasos por lo que se usan preferentemente en caso de angina asociada a hipertensión.

Diferencias entre fármacos:

- El verapamilo se usa más como antiarrítmico ya que actúa sobre el nódulo sinusal y aurículoventricular (AV) disminuyendo la conducción y el automatismo. Tiene efecto vasodilatador menor que el diltiazem y el nifedipino. Es el fármaco de elección en caso de angor en paciente con arritmia supraventricular rápida. También se administra para tratar la hipertensión y la miocardiopatía hipertrófica.
- El diltiazem tiene efectos sobre la contractibilidad y automatismo cardiaco y a la vez es un vasodilatador arterial, aunque menos potente que el nifedipino. Ha demostrado su eficacia en caso de angina vasoespástica y en el infarto sin Q.
- El nifedipino es un potente vasodilatador arterial y no tiene acción sobre el automatismo ni contractibilidad cardiaca. Por ello, se utiliza preferentemente en pacientes hipertensos, especialmente si están diagnosticados de angina de pecho. También puede ser empleado en

Tabla 3. Clasificación de los bloqueantes de los canales de calcio

GRUPO	FÁRMACOS
Fenilalquilaminas	Verapamilo
Benzotiacepinas	Diltiazen
Dihidropiridinas	Amlodipino Felodipino Nitrodipino Nifedipino Nicardipino

Tabla 4. Dosis de los principales bloqueantes de los canales del calcio

FÁRMACOS	DOSIS ORIENTATIVAS PARA ADULTOS (VÍA ORAL)
Verapamilo	240-360 mg/día en 3 dosis
Nifedipino	15-60 mg/día en 3-4 dosis
Diltiazem	180-360 mg/día en 3 dosis

pacientes con angina acompañada de bradicardia (debido su efecto taquicardizante).
- Las dihidropiridinas se usan casi exclusivamente como fármacos antihipertensivos por lo que se expondrán en el capítulo 24.

Efectos adversos
- Verapamilo y diltiazem: bradicardia, bloqueo AV, hipotensión.
- Nifedipino: hipotensión, taquicardia, edemas maleolares, rubor facial, cefalea.
- Otros efectos: molestias gastrointestinales, estreñimiento, parestesias, depresión o mareos.

Contraindicaciones/Precauciones
- Hipotensión, estenosis aórtica, IAM reciente y en disfunción del ventrículo izquierdo.
- Embarazo y lactancia.
- El verapamilo y el diltiazem no deben usarse en bloqueo del nódulo sinusal ni AV, ni en caso de descompensación de insuficiencia cardiaca.

No hay que olvidar que verapamilo y diltiazem, fundamentalmente, si se administran conjuntamente con digoxina pueden potenciar sus efectos tóxicos y aparecer efectos acumulativos si se usan junto con ß-bloqueantes.

ß-bloqueantes

Los fármacos ß-bloqueantes han sido expuestos en el capítulo anterior por su efecto antiarrítmico. Actúan antagonizando la acción cardiovascular de las catecolaminas, todos ellos tienen características similares, si bien sus diferentes propiedades farmacológicas influyen en su mayor o menor utilidad en diferentes indicaciones.

A continuación se hará referencia a su uso como fármacos antianginosos.

La aparición de un número cada vez mayor de ß-bloqueantes con sus diversas propiedades asociadas llevó a Fitzgerald en 1969 a clasificar este grupo de fármacos en cinco grupos:

- Grupo 1: ß-bloqueantes con actividad de membrana y propiedades simpaticomiméticas intrínsecas, como el oxprenolol y el alprenolol.
- Grupo 2: ß-bloqueantes con actividad de membrana pero sin actividad simpaticomimética intrínseca, como el propanolol.
- Grupo 3: ß-bloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca pero sin actividad de membrana, como el pindolol.
- Grupo 4: ß-bloqueantes sin actividad de membrana ni actividad simpaticomimética intrínseca, como el sotalol.
- Grupo 5: ß-bloqueantes con mayor actividad sobre los receptores de algunos tejidos que sobre otros, como el atenolol y el metoprolol.

En 1978, Pichard planteó que la presencia o ausencia de cardioselectividad (selectividad por el bloqueo de receptores $ß_1$) era la propiedad más útil para subdividir los ß-bloqueantes. La división I se correspondía con los fármacos no selectivos y abarcaba los grupos del 1 al 4 de Fitzgerald. En la división II incluyó los fármacos cardioselectivos que correspondían al grupo 5. Por último, en la división III situó los fármacos que además del bloqueo ß poseían propiedades α-bloqueantes, por ejemplo, el labetalol. En la actualidad se considera que el último grupo de fármacos (división III) posee también actividad vasodilatadora directa. Como se veía en el capítulo de antiarrítmicos, los ß-bloqueantes se denominan cardioselectivos cuando actúan bloqueando los receptores $ß_1$ del tejido cardiaco y no cardioselectivos cuando también bloquean los receptores $ß_2$ (presentes en el músculo liso de vasos y bronquios). Generalmente, a dosis bajas sólo bloquean los receptores $ß_1$.

Acción farmacológica
Actúan inhibiendo la estimulación adrenérgica que desencadena la crisis anginosa, reduciendo la frecuencia y la velocidad de contracción del músculo cardiaco y, por tanto, el trabajo realizado. Retrasan la velocidad de conducción AV, disminuyen la tensión arterial (TA) durante el ejercicio e inhiben la taquicardia, por lo que limitan la elevación del consumo de oxígeno en respuesta al estrés.

Se consideran fármacos cardioprotectores porque disminuyen la estimulación provocada por las catecolaminas endógenas en el caso de angina o infarto de miocardio. Esto lo consiguen al desplazar a las catecolaminas del lugar de unión a sus receptores. De este modo, impiden que se aumente la frecuencia cardiaca (FC) y la contractibilidad del corazón, que no haría más que aumentar el consumo de oxígeno por parte del miocardio.

Indicaciones
Son fármacos de elección sobre todo en la angina de esfuerzo y en el tratamiento postinfarto de miocardio.

Los ß-bloqueantes poseen propiedades que pueden resultar beneficiosas para el miocardio isquémico:

- Evitan o reducen la lesión causada por la hipoxia.
- Reducen la demanda de oxígeno por el miocardio en un 20 a 30%, con mejoría de la contracción en la zona isquémica.
- Producen una redistribución del flujo sanguíneo miocárdico a favor de las áreas isquémicas y, además, el bloqueo ß reduce la vasoconstricción coronaria inducida por el ejercicio.
- El bloqueo ß reduce la adherencia de las plaquetas.
- Evitan o modifican las arritmias que producen un aumento de las necesidades de oxígeno del miocardio. Por otra parte, los que no tienen actividad simpaticomimética intrínseca incrementan el umbral para la fibrilación ventricular.
- Tanto los ß-bloqueantes selectivos $ß_1$ como los no selectivos determinan una modificación del patrón de conducta tipo A, agresiva y propensa a los episodios cardiacos, convirtiéndose en un patrón de conducta tipo B. Las dosis utilizadas deben individualizarse, comenzando siempre con dosis bajas.

Entre los ß-bloqueantes empleados como antianginosos se encuentran el atenolol, metoprolol, nadolol y

propanolol. Las dosis en adultos de algunos ß-bloqueantes aparecen en la Tabla 5.

Tabla 5. Dosis de ß-bloqueantes

FÁRMACOS (VÍA ORAL, ADULTOS)	RANGO DE DOSIFICACIÓN
Atenolol	50-200 mg/día
Metoprolol	100-400 mg/día
Nadolol	80-240 mg/día
Propanolol	80-320 mg/día

Efectos adversos
Los principales efectos secundarios al bloqueo $ß_1$ son:

- Bradicardia, que pocas veces es sintomática.
- Fatiga que tiende a desaparecer con el tiempo.
- Frialdad en las extremidades, probablemente, como consecuencia de la reducción del gasto cardiaco.
- En raras ocasiones, cuando la función cardiaca depende de una actividad simpática elevada, pueden desencadenar insuficiencia cardiaca.
- Hipotensión.
- Los no cardioselectivos pueden producir broncoconstricción.
- Otros efectos menos frecuentes son: insomnio, impotencia, reducción de lipoproteínas HDL, elevación de los triglicéridos, depresión y parestesias.
- Es importante no suspender el tratamiento bruscamente porque puede aparecer dolor torácico, arritmias e incluso IAM.

Contraindicaciones/precauciones
- Bradicardia importante, bloqueo AV o insuficiencia cardiaca mal controlada.
- Asma o broncoespasmo grave.
- Claudicación intermitente grave.
- Depresión mayor.
- EPOC.
- Diabetes insulinodependiente.
- Insuficiencia renal y/o hepática.
- En caso de que sean necesarios durante el tiempo en que dure la lactancia, se observará en el lactante signos y/o síntomas que indiquen la aparición de bradicardia, hipotensión o hipoglucemia.
- Siempre es recomendable comenzar el tratamiento con dosis bajas, vigilando estrechamente la aparición de complicaciones, especialmente en ancianos, ya que son más sensibles a la aparición de efectos secundarios.

EDUCACIÓN SANITARIA

Hay que informar al paciente con cardiopatía isquémica sobre una serie de conductas que serán esenciales para el tratamiento de su enfermedad.

Entre ellas se pueden incluir:

- La necesidad de abandonar el hábito tabáquico.
- Evitar excesos en las comidas y seguir una dieta mediterránea. Evitar la obesidad.
- Es conveniente el reposo después de las comidas.
- Es beneficioso la realización de algún tipo de ejercicio, excepto los deportes de competición, que serán prohibidos.
- Tratar de no enfrentarse a situaciones que le resulten estresantes o bien aprender técnicas de relajación.
- En cuanto a la actividad sexual, puede reanudarla a partir de la 5ª semana del evento coronario.

En algunos casos puede ser necesaria la administración de nitratos sublinguales antes del coito.

Es importante que el paciente realice controles periódicos de salud en que se vigilarán:

- Niveles de colesterol.
- Presión arterial.
- Grado de cumplimiento del régimen terapéutico en el que se incluirá la valoración de la tolerancia a los fármacos prescritos y la aparición de posibles efectos secundarios.
- La aparición de episodios de angina desde la última revisión por si fuese necesario realizar modificaciones en su actual tratamiento.
- Se hará constar si el paciente ha abandonado el hábito tabáquico.
- En cuanto al tratamiento farmacológico se informará de lo siguiente:
  - Es necesario tomar la nitroglicerina sublingual tan pronto como comience el dolor, al tiempo que permanece en reposo. Si tras tres administraciones el dolor persiste, han de llamar a un servicio de urgencia.
  - Deberán llevar consigo siempre la nitroglicerina y conservarla en buenas condiciones evitando la exposición a la luz, al calor y a la humedad.

- Podrán tomar algún tipo de analgésico en caso de cefalea y tendrán que informar si aparece cefalea persistente, visión borrosa o sequedad de boca.
- Independientemente del fármaco que se le haya prescrito, evitarán las actividades peligrosas hasta que se estabilicen los efectos del fármaco y el vértigo haya desaparecido.
- Conocerán que cualquier situación que produzca aumento de la temperatura (sauna, baños calientes, alcohol, etc.) puede aumentar la vasodilatación y, con ello, el riesgo de hipotensión, mareo y posible lesión.
- Por otra parte, conocerán que la exposición a frío excesivo puede desencadenar una crisis anginosa por provocar vasoconstricción y, con ello, menor flujo al corazón.
  - Si el paciente está ingiriendo ß-bloqueantes, tomará una dieta rica en fibra, si no está contraindicado, ya que el estreñimiento es un efecto adverso de este grupo de fármacos.
  - Si el paciente está tomando ß-bloqueantes, consultará con su médico si aparece disnea, dolor torácico, palpitaciones, mareo excesivo o pulsaciones inferiores a 55-60 por minuto.
  - El paciente no debe automedicarse sin consultar previamente.

RESUMEN

- En la cardiopatía isquémica existe un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno que recibe el miocardio. La demanda de oxígeno se incrementa siempre que aumenta el trabajo cardiaco. Por su parte, la oferta de oxígeno depende fundamentalmente del diámetro de las coronarias, de tal forma que si las coronarias se estrechan debido a un proceso ateroesclerótico, el aporte de oxígeno será menor.
- Se puede mejorar el aporte de oxígeno con vasodilatadores. La disminución de las demandas de oxígeno se puede conseguir con fármacos que disminuyan la precarga, la postcarga, la FC y/o la contractibilidad.
- La angina de pecho es la principal manifestación de la cardiopatía isquémica. La cardiopatía isquémica es una de las principales causas de muertes y supone importantes pérdidas socioeconómicas anualmente.
- Clásicamente se utilizan tres grupos farmacológicos para el tratamiento de la angina de pecho: los nitratos, los ß-bloqueantes y los calcioantagonistas.
- Con el tratamiento farmacológico de la angina se pretende evitar la crisis anginosa y mejorar la calidad de vida del paciente con cardiopatía isquémica. El objetivo básico que se pretende conseguir con el uso de los fármacos antianginosos es mejorar el balance entre la entrega y el uso de oxígeno por parte del miocardio.
- Los nitratos son los fármacos de elección en casos de crisis anginosa y el paciente tiene que llevarlos siempre consigo. Además, deberá saber que si tras tres dosis de nitroglicerina sublingual aplicadas con un intervalo de cinco minutos entre ellas continúa con dolor torácico, será necesario buscar asistencia especializada sin demora.
- Los ß-bloqueantes reducen el consumo de oxígeno y son especialmente útiles en caso de hipertensión, taquicardia o dolor isquémico persistente. Por el contrario, están contraindicados en caso de ICC, hipotensión, FC inferior a 50 lpm, bloqueo AV o antecedentes de broncoespasmo.
- Los antagonistas del calcio están indicados, fundamentalmente, en caso de angina variante. Por otro lado, están contraindicados en caso de IAM reciente, disfunción ventricular izquierda o embarazo. El verapamilo es más empleado en caso de angina asociada a arritmia cardiaca.
- En cada visita de control del paciente con cardiopatía isquémica habrá que valorar sus conocimientos en torno a la dieta que debe seguir, el tipo de actividad-ejercicio que realiza habitualmente, su capacidad para detectar la aparición de sintomatología propia de una angina de pecho y, por último, debe relatar el grado de tolerancia a los fármacos prescritos.

BIBLIOGRAFÍA

- Beneit JV, De Miguel V, Moreno A, Portolés A, Puerro M, Vargas E. Guía enfermera para la utilización de medicamentos y vademécum. Madrid: Síntesis; 1999.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid: CGCOF; 1998.
- Cruickshank JM, Prichard BNC. Beta-bloqueantes en la práctica clínica. Madrid: Churchill Livingstone; 1997.
- Brunton Ll, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
- Lilley L, Aucker RS. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Atención Primaria. Barcelona: Elsevier; 2003.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

24 Fármacos antihipertensivos

Yolanda Romero Gómez

Objetivos

- Identificar los distintos fármacos que pueden utilizarse en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA).
- Describir el mecanismo de acción de los distintos antihipertensivos.
- Recordar las contraindicaciones, reacciones adversas y efectos secundarios más comunes de los fármacos antihipertensivos.
- Definir crisis hipertensiva y su forma de tratamiento.
- Indicar algunos consejos que pueden transmitirse al paciente diagnosticado de HTA. La educación farmacológica del paciente y sus familiares.

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios clínicos y epidemiológicos demuestran que al menos un 20% de la población adulta española es hipertensa. Se puede definir la HTA como toda elevación de forma sostenida por encima de unos valores establecidos por consenso, que se sitúan en cifras iguales o superiores a 140 y 90 mmHg de presión sistólica y diastólica, respectivamente. Por otra parte, alrededor del 90% de los casos son diagnosticados como HTA esencial o primaria y sólo el resto tienen una causa que la justifiquen. La causa más común de HTA secundaria es la enfermedad renal. Menos frecuentes son las causas endocrinas u otras diversas como la coartación aórtica, la preeclampsia y la HTA inducida por fármacos como los anticonceptivos orales, corticoides, etc.

La HTA es, junto con la hiperlipemia y el consumo de tabaco, uno de los tres principales factores de riesgo de cardiopatía isquémica y además es el principal factor de riesgo de los accidentes cerebrales vasculares, causando al menos un 25% de las muertes por enfermedad cerebrovascular. Por otra parte, la HTA favorece la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la insuficiencia cardiaca, las arritmias y la insuficiencia renal.

Un correcto diagnóstico de la enfermedad es fundamental, así como evaluar el resto de los factores de riesgo, con el fin de realizar una intervención terapéutica integral que consiga el objetivo deseado que es la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. En principio, aquellos individuos que sean diagnosticados de HTA serán tratados con cambios en su estilo de vida. En un segundo paso, si la respuesta es inadecuada se recurre al tratamiento farmacológico siempre asociado a los cambios introducidos anteriormente.

DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

No existe una clínica específica de la HTA. A veces se descubre en exploraciones rutinarias y por eso es necesario que cada persona conozca sus cifras de tensión arterial (TA).

Para establecer que una persona es hipertensa es necesario que existan, al menos, tres cifras tensionales consecutivas elevadas realizadas en tres días distintos. Se confirmará cuando todas y cada una de las tomas superen los 140 mmHg de presión sistólica y/o 90 mmHg de presión diastólica, en individuos mayores de 18 años.

La persona a quien se le va a tomar la presión arterial tiene que estar en reposo, al menos, cinco minutos antes, con vejiga urinaria vacía y sin haber fumado o comido recientemente. Se le tomará la presión arterial en sedestación y en decúbito supino (Ver Imagen 1).

Por otra parte, el instrumento de medición debe encontrarse bien calibrado. El manguito tiene que ser adecuado al brazo de la persona y se inflará hasta 20-30 mmHg por encima de la presión a la que desaparece el pulso radial. El fonendoscopio se colocará 2 cm por debajo del manguito y el desinflado se hará lentamente (2-3 mmHg por segundo).

Sería recomendable realizar la toma de la presión arterial siempre en la misma posición y a la misma hora del día. Una vez diagnosticada la HTA, es necesario investigar si ésta es esencial o secundaria.

Por otra parte, al mismo tiempo que se confirme la HTA, se determinará si existe afectación visceral (cardiaca, renal, cerebral, etc.) que indique peor pronóstico y mayor necesidad de tratamiento.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La premisa esencial del tratamiento de la HTA es que éste debe ser individualizado.

El tratamiento ha de dividirse en dos aspectos: tratamiento no farmacológico, que consistirá en la adquisición de hábitos y estilos de vida saludables, y tratamiento farmacológico, si con las medidas anteriores no se consiguen cifras tensionales normales.

El tratamiento farmacológico de la HTA se inició en los años 50 con el empleo de los bloqueantes ganglionares que tenían una respuesta hipotensora moderada. A

Imagen 1. Medida de la presión arterial

continuación, surgieron la hidralazina y la reserpina con mejor efecto hipotensor. En los años 60, aparecen los diuréticos y a partir de 1965 han ido surgiendo un gran número de fármacos hipotensores.

Dentro de los fármacos antihipertensivos existen los llamados de primer nivel o primer escalón, entre los que se encuentran diuréticos, ß-bloqueantes, antagonistas del calcio, α-bloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Los hipotensores centrales y los vasodilatadores periféricos son considerados fármacos de segundo nivel, aunque pueden ser elegidos en determinadas circunstancias como fármacos de primer nivel (Ver Tabla 1).

Según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), deberá iniciarse tratamiento farmacológico en los siguientes supuestos:

- En todos los individuos con cifras de presión arterial diastólica igual o superior a 110 mmHg, sea cual fuere su edad.
- En aquellos hipertensos con cifras de presión diastólica inferior a 110 mmHg, pero que presenten signos y/o síntomas de repercusión visceral.
- En todos aquellos casos en los que después de tres meses con tratamiento no farmacológico mantengan una presión diastólica igual o superior a 95 mmHg.

La presión arterial es el producto del gasto cardiaco y las resistencias vasculares periféricas, pudiendo disminuir si se regulan estas dos variables principales.

El gasto cardiaco es la cantidad de sangre que expulsa el ventrículo izquierdo y se mide en litros por minuto. Se puede disminuir administrando diuréticos y ß-bloqueantes. El resto de los fármacos hipotensores actúan reduciendo las resistencias periféricas de los vasos.

El tratamiento debe iniciarse con la dosis mínima de fármaco que permita el control de la TA y realizar la adición de otro o sustitución del fármaco tras un periodo de prueba de 4-8 semanas si la respuesta es inadecuada, valorando el cumplimiento terapéutico y los efectos secundarios. Diversos estudios demuestran que es mejor cambiar o añadir otro fármaco que incrementar hasta llegar a la dosis máxima, ya que probablemente aparecerán efectos adversos importantes.

Algunas de las asociaciones de fármacos antihipertensivos más frecuentes aparecen en la Tabla 2 y las asociaciones que no hay que utilizar en la Tabla 3.

DIURÉTICOS

Los fármacos diuréticos son objeto de estudio en el Capítulo 19. Los más empleados en el tratamiento de la HTA son los pertenecientes al grupo de las tiazidas. Estos actúan disminuyendo la TA al reducir el volumen plasmático, lo que revierte en una reducción del gasto cardiaco. Con el tiempo, el gasto cardiaco se recupera, pero el fármaco continúa su efecto hipotensor al disminuir las resistencias vasculares periféricas.

Ventajas

- Evitan la retención de líquidos inducida por otros fármacos hipotensores.
- Potencian la acción hipotensora si se asocian otros antihipertensivos.

Tabla 1. Fármacos antihipertensivos

ANTIHIPERTENSIVOS DE PRIMER NIVEL	ANTIHIPERTENSIVOS DE SEGUNDO NIVEL
Diuréticos	Hipotensores centrales
Bloqueantes adrenérgicos	Vasodilatadores periféricos
IECA	
Antagonistas de los receptores de angiotensina II	
Bloqueantes de los canales de calcio	

Tabla 2. Asociaciones comunes de antihipertensivos

ß-bloqueantes + diurético
IECA + diurético
IECA + calcioantagonista
ß-bloqueantes + calcioantagonista

Tabla 3. Asociaciones que no se deben utilizar

Diurético ahorrador de potasio + IECA (riesgo de hiperpotasemia)
ß-bloqueantes más verapamilo/diltiazem (riesgo de bloqueo cardiaco)

Desventajas

- Disminuyen los niveles de potasio (salvo el grupo de los ahorradores de este ion).
- Aumentan las cifras de glucemia y lípidos.
- Pueden provocar pancreatitis o colecistitis.

Aconsejables en pacientes

- Ancianos.
- Con patología renal asociada a retención hidrosalina.
- Obesos.
- Con elevada ingesta de sal.
- Con insuficiencia cardiaca.

BLOQUEANTES ADRENÉRGICOS

ß-bloqueantes adrenérgicos

Dentro de éste se incluyen el nadolol, propanolol, atenolol, metoprolol, etc., fármacos que han sido descritos con anterioridad como antiarrítmicos y antianginosos.

Su acción es doble, por una parte actúan bloqueando los receptores $ß_1$ disminuyendo la frecuencia cardiaca (FC) y contractibilidad miocárdica y, por otra parte, disminuyen los niveles de renina circulante, lo que desciende la actividad de la angiotensina II.

Son aconsejables en caso de:
- Cardiopatía isquémica.
- Angina.
- Postinfarto.
- Pacientes con ansiedad o taquicardia.

Precaución en pacientes con:
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Trastornos de la conducción.
- Asma.
- Diabetes.
- Depresión.

α-bloqueantes

Los fármacos más conocidos de este grupo son la doxazosina, prazosina y terazosina.

Actúan bloqueando selectiva y competitivamente los receptores α_1-adrenérgicos. Como resultado se produce vasodilatación arterial y venosa.

Su principal desventaja es la hipotensión postural, especialmente con la primera dosis, por lo que se tiene que recomendar tomar el fármaco por la noche antes de acostarse. Siempre se comenzará su administración con dosis bajas que se irán incrementando regularmente en función de la respuesta del paciente. El riesgo aumenta en caso de pacientes ancianos.

Otros efectos adversos son cefalea, astenia, somnolencia e intolerancia digestiva, que, en general, suelen desaparecer espontáneamente sin disminuir la dosis.

Aconsejables en pacientes:
- Con estrés asociado.
- Que requieran un óptimo rendimiento físico.
- Con insuficiencia renal.
- Con insuficiencia cardiaca.
- Diabéticos.
- Con enfermedad pulmonar obstructiva.
- Hipertensos con hipertrofia prostática o feocromocitoma.

El prazosín es el más antiguo y el prototipo de este grupo de fármacos, en cuanto a su dosificación, se inicia con 1 mg/noche y se va incrementando doblando la dosis semanalmente hasta el mantenimiento habitual: 1-5 mg/día en una o dos tomas, la dosis máxima es de 20 mg/dia.

α y ß-bloqueantes adrenérgicos

Labetalol y carvedilol combinan el efecto ß no cardioselectivo con el bloqueo de los receptores α, haciendo disminuir la TA más rápidamente que los ß-bloqueantes, por lo que se usan en HTA grave y en las urgencias hipertensivas.

Estos fármacos son beneficiosos en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda.

Como efectos adversos pueden producir broncoconstricción, hipotensión ortostática y bloqueo aurículoventricular (AV). Inicialmente, es conveniente comenzar la administración por la noche y vigilar estrechamente la respuesta hipotensora obtenida.

En cuanto a la posología, la dosis inicial de carvedilol es de 12,5 mg y de 25 mg como mantenimiento y de 50 mg como dosis máxima recomendada, y para el labetalol de 200-800 mg diarios, en dosis repartidas, por vía oral.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTASA (IECA)

El primer fármaco IECA que se utilizó fue el captopril y más tarde el enalapril con efectos más duraderos. Hoy en día existen otros fármacos dentro de este grupo como lisonipril, quinipril, ranipril, fosinopril, benazepilo, delaprilo, cilazaprilo, etc.

Mecanismo de acción

Todos inhiben la enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II, por lo que evitan el efecto hipertensor

de esta última y, además, disminuyen la producción de aldosterona. Como resultado consiguen un efecto vasodilatador arteriolar y venoso.

Ventajas

- Permiten una buena calidad de vida, ya que facilitan un buen rendimiento sin fatiga secundaria.
- Son útiles en la insuficiencia cardiaca, puesto que disminuyen tanto la precarga como la postcarga.
- Ejercen un efecto protector renal, por lo que también son aconsejables en las nefropatías.
- Algunos han demostrado su eficacia en pacientes con fallo cardiaco o disfunción ventricular izquierda postinfarto.
- No alteran el perfil lipídico ni la tolerancia a la glucosa.
- Pueden usarse en caso de crisis hipertensiva. El captopril se puede usar vía oral o sublingual y sus efectos aparecen en torno a los 20-25 minutos. El metabolito del enalapril (enalaprilato) puede usarse vía IV iniciando sus efectos en 15 minutos. Es el único que tiene presentación parenteral.

Desventajas

- Pueden producir como efectos adversos: tos seca persistente, urticaria e incluso angioedema (poco frecuente) e hipotensión. Se recomienda tomar la TA previamente a la administración del fármaco.
- No es recomendable usarse durante el embarazo por su acción teratogénica ni durante la lactancia.
- También están contraindicados en estenosis bilateral de las arterias renales.

Hay que tomar precauciones en:

- Pacientes con depleción del volumen de líquidos o en tratamiento con diuréticos, ya que puede aparecer una respuesta excesiva a los IECA.
- Pacientes que toman suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio, ya que se puede provocar un cuadro de hiperpotasemia.

La dosis más frecuentes, por vía oral, de captopril es de 25 a 150 mg diarios en tres tomas, de enalapril de 10 a 40 mg/día en una o dos tomas, de ramipril de 2,5 a 10 mg diarios y de lisinopril de 5 a 20 mg diarios en una sola toma.

BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

Este grupo de fármacos actúa impidiendo la unión de la angiotensina II a su receptor, evitando así el efecto vasoconstrictor de ésta.

Pertenecen al grupo fármacos como el candesartán, el irbesartán, el eprosartan, el telmisartan, el losartán y el valsartán. El losartán es el más antiguo del grupo y actualmente ya existe en combinación con agentes diuréticos.

Ventajas

- Disminuyen la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.
- Se pueden administrar en una sola dosis diaria, ya que tienen una semivida elevada.
- Protegen de nefropatía en pacientes con diabetes mellitus.
- No suelen provocar tos ni angioedema.

Las indicaciones y contraindicaciones son semejantes a las del grupo de los IECA.

BLOQUEANTES DE LOS CANALES DEL CALCIO

Como algunos de los grupos anteriores, los bloqueantes de los canales del calcio ya han sido estudiados en otros capítulos anteriores, por lo que sólo se especificará lo relacionado con su uso como fármacos hipotensores.

Los más usados son los fármacos del subgrupo de las dihidropiridinas. Actúan bloqueando el flujo de entrada de calcio en las fibras musculares lisas vasculares, por lo que producen una vasodilatación arteriovenosa y una disminución de las resistencias periféricas. Disminuyen la presión arterial en reposo y en ejercicio, inducen una potente vasodilatación coronaria y cerebral y suprimen los espasmos vasculares.

Ventajas

- Las dihidropiridinas se administran en una sola toma diaria salvo el nicardipino, que precisa dos o tres tomas al día.
- Algunos de ellos pueden emplearse en caso de crisis hipertensiva: el nifedipino por vía oral sublingual y el nicardipino por vía IV.
- Suelen ser bien tolerados y permiten un buen rendimiento físico e intelectual.
- No presentan riesgo de HTA de rebote y su efecto antihipertensivo no disminuye con el tiempo.
- No producen intolerancia a la glucosa, disfunción sexual, ni modifican los niveles de ácido úrico ni colesterol.

Desventajas

- Pueden producir como efectos adversos cefaleas, mareos, sofocos e hipotensión.
- No deben usarse en caso de trastornos de la conducción, ya que pueden provocar bloqueo AV, sobre todo el diltiazem y el verapamilo.

Aconsejables en pacientes:

- Ancianos.
- Pacientes con cardiopatía isquémica.
- Pacientes con insuficiencia renal.
- Diabéticos.
- Pacientes con hiperlipemia.
- Pacientes con arteriopatía periférica.

HIPOTENSORES DE ACCIÓN CENTRAL

Son fármacos de segunda elección que actúan uniéndose a receptores α_2-adrenérgicos centrales. Los representantes del grupo son la metildopa y la clonidina.

Su administración conlleva más desventajas que ventajas. Algunos de sus efectos adversos son: sedación, retención hidrosalina, sequedad de boca, fatiga e hipotensión ortostática.

La metildopa se utiliza frecuentemente asociada a diuréticos. Sus efectos secundarios más relevantes son la fiebre, que desaparece al suspender el tratamiento, alteraciones hepáticas y, el más importante, la anemia hemolítica. Estos dos últimos son poco frecuentes pero hacen que la metildopa sea el fármaco menos aconsejable del grupo.

La dosis inicial suele ser de 250 mg dos a tres veces al día y puede aumentarse hasta 1 ó 2 g diarios según se precise.

La clonidina no posee efectos secundarios tan importantes como la metildopa, pero es necesario advertir al paciente que no debe suspender el tratamiento bruscamente por producirse un efecto rebote con importante HTA severa. La dosis habitual es de 0,1 mg por la noche como inicio y posteriormente cada 12 horas, hasta un máximo diario de 0,8 mg en dos tomas.

HIPOTENSORES DE ACCIÓN CENTRAL Y PERIFÉRICA

Son fármacos poco usados debido a sus efectos adversos. Normalmente, se administran asociados a otros hipotensores.

La reserpina es el fármaco más representativo del grupo. Actúa produciendo depleción de los depósitos de catecolaminas en las terminaciones nerviosas a nivel central y periférico, lo que determina una reducción del tono vasomotor y de las resistencias periféricas.

Sus efectos secundarios más frecuentes están relacionados con su acción sobre el SNC y son sedación, depresión, que puede llegar a ser importante, así como síntomas extrapiramidales.

Por su capacidad de alterar el tono vagal puede producir bradicardia, salivación exagerada, náuseas, diarrea, aumento de la acidez gástrica y con ello mayor riesgo de úlcera péptica.

La dosis utilizada en adultos por vía oral es de 0,1 a 0,25 mg/día en dosis divididas o en una toma única al día.

VASODILATADORES DIRECTOS

Al igual que los de los dos grupos anteriores, son fármacos de segunda elección en el tratamiento de la HTA. Pertenecen a este grupo la hidralazina, el minoxidil, el diazóxido y el nitroprusiato sódico. Los dos últimos se emplean exclusivamente en el tratamiento de crisis hipertensivas.

Su mecanismo de acción consiste en producir de manera directa una vasodilatación periférica y como resultado una disminución de la resistencia vascular sistémica. La hidralazina actúa provocando dilatación exclusivamente sobre las arteriolas. Algunas de sus indicaciones son: HTA asociada a insuficiencia renal, ya que mejora el flujo arteriolar renal, y crisis hipertensivas, pudiéndose usar por vía IV; además, es el fármaco de elección en caso de eclampsia.

Sus efectos adversos más frecuentes son: puede desencadenar angina de pecho; con su uso prolongado provoca retención de líquidos; lo que obliga a asociar un diurético al tratamiento; a dosis altas puede producir un cuadro semejante al lupus eritematoso; náuseas, vómitos y mal sabor de boca.

Se desaconseja su administración en caso de enfermedad cardiaca reumática o de la válvula mitral.

La dosis diaria más habitual cuando se administra solo es de 200 mg y asociado con diuréticos de 40 a 100 mg.

El minoxidil tiene unos efectos semejantes a la hidralazina aunque más potentes, por lo que una sola dosis es suficiente para conseguir los efectos deseados.

Entre sus inconvenientes puede provocar taquicardia refleja, retención de líquidos e hipertricosis, fundamentalmente en la cara, que aparece a los 3-6 meses del inicio del tratamiento. Sólo se utiliza en casos refractarios.

Su administración se suele iniciar con una dosis de 5 mg diarios en una toma o fraccionada que puede ir aumentándose a razón de 5-10 mg/día cada tres días hasta llegar a la dosis máxima de 100 mg/día.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA CRISIS HIPERTENSIVA

En primer lugar, hay que diferenciar urgencia y emergencia hipertensiva.

La urgencia hipertensiva se caracteriza por una elevación de las cifras tensionales, pero sin riesgo vital. La actitud en este caso es dejar al paciente en reposo y observar la evolución. Si la TA sigue elevada, se iniciará tratamiento farmacológico, preferiblemente por vía oral o sublingual, con el objetivo de disminuir la presión arterial en el plazo de 24 horas.

La emergencia hipertensiva se acompaña de elevación de las cifras tensionales junto con sintomatología que revela riesgo vital inminente. La actitud en este caso será conseguir el control de la TA en el plazo máximo de una hora y el objetivo del tratamiento, reducir el daño en los órganos diana (corazón, cerebro, riñón y grandes vasos). Para el tratamiento es preferible la vía parenteral.

Por último, mencionar que la disminución de la presión diastólica debe realizarse hasta 90-100 mmHg, ya que se han descrito eventos de isquemia cerebral cuando se han disminuido las cifras bruscamente y por debajo de esos límites.

A continuación, se describen algunos de los fármacos que se emplean en caso de emergencia hipertensiva.

Nitroprusiato sódico

Es un potente vasodilatador mixto que disminuye la TA por un doble mecanismo produciendo vasodilatación arteriolar y venosa, y reduce el retorno venoso y con ello la precarga (efecto beneficioso en insuficiencia cardiaca). Se utiliza en caso de elevaciones importantes de la TA.

Tiene acción rápida, pero fácilmente reversible. Se administrará a través de bomba de perfusión IV.

Requiere monitorización durante su infusión. La solución debe protegerse de la luz y es poco estable, debiendo sustituirse en caso de que se torne de color marrón.

En caso de dosis elevadas o infusión superior a tres días puede aparecer toxicidad, ya que en su metabolismo se origina cianuro, el cual se transforma en tiocinato con riesgo de aparición de metahemoglobinemia.

También es importante vigilar durante la infusión los signos y síntomas de una posible extravasación.

Como dosis inicial se usan de 0,25-10 mg/kg/min IV.

Urapidilo

Es un α_1-bloqueante que no afecta al consumo de oxígeno ni al flujo coronario. Puede producir extrasistolia y bradicardia importante.

Es un fármaco reciente, caro y del que no existe mucha experiencia clínica en cuanto a uso como tratamiento de la crisis hipertensiva.

La dosis inicial para el control de la presión sanguínea es de 25-50 mg IV. Después se mantiene perfusión a 10-30 mg/hora.

Labetalol

Como ya se ha visto es un bloqueante α y ß, con mayor efecto venodilatador. Se usa para tratar la HTA grave y la emergencia hipertensiva. Está contraindicado en caso de insuficiencia cardiaca congestiva, EPOC o bradicardia.

Para su administración es aconsejable colocar al paciente en posición supina o decúbito lateral izquierdo y no levantar a la persona antes de tres horas desde la finalización de su administración.

La dosis inicial suele ser de 50 mg en bolo, pudiéndose repetir cada 5 ó 10 minutos. Se puede mantener en perfusión a razón de 2 mg/min hasta una dosis total de 200 mg.

Diazóxido

Es un vasodilatador arteriolar muy poco usado en la actualidad por sus graves efectos adversos: hiperglucemia, retención de sodio y agua, hipotensión grave y riesgo de isquemia miocárdica. Disminuye la TA de forma rápida aunque poco duradera y, por ello, se utiliza en las crisis hipertensivas.

Se administra en bolo (50-100 mg) o en perfusión continua para minimizar los efectos adversos. Su administración en medio hospitalario debe ir acompañada de vigilancia hemodinámica del paciente y perfusión a través de bomba de infusión IV.

Hidralazina

También tiene efecto exclusivamente sobre las arteriolas. Algunos de sus efectos secundarios son: cefalea, taquicardia y aumento del gasto cardiaco.

Se usa casi exclusivamente en caso de eclampsia y preeclampsia, ya que no afecta a la circulación uteroplacentaria.

La dosis habitual es de 10-20 mg por vía IV o de 10-50 mg por vía IM.

Nicardipino

Fármaco del grupo de los antagonistas del calcio. Algunos de sus efectos adversos son: taquicardia, cefalea y sofoco. No se recomienda en pacientes con insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica o pacientes con aumento de la presión intracraneal.

Se administra a dosis de 2-10 mg intravenosos para tratar la crisis hipertensiva.

Enalaprilato

Pertenece al grupo de los IECA y el único que existe para administrarse por vía IV. La respuesta hipotensora es buena en un 70% de los casos.

Está contraindicado en pacientes con estenosis de las arterias renales.

La dosis inicial recomendada es de 1,25 mg/6 h.

Esmolol

Es un ß.$_1$-bloqueante muy potente, pero de corta duración de acción. Se suele usar para tratar la HTA intra y postquirúrgica. Se emplea en perfusión a dosis de 80 mg durante 30 segundos para continuar con 150 µg/kg/min en perfusión según respuesta del paciente.

Nitroglicerina

Se emplea preferentemente en caso de crisis hipertensiva asociada a angina inestable o IAM. Tiene efecto vasodilatador venoso casi exclusivamente.

Se administra en perfusión continua a través de bomba volumétrica y utilizando suero glucosado envasado en cristal y equipo de infusión de polietileno.

Su efecto es casi inmediato al igual que la reversibilidad de su acción en caso de interrupción del tratamiento.

Produce cefalea intensa e hipotensión en grado variable, por lo que es necesario monitorizar la TA durante su infusión. Normalmente no suelen excederse los 120 µg/min.

Por último, recordar que en caso de que se usen los fármacos por vía sublingual, el efecto esperado tardará más en aparecer y la respuesta también será más variable y difícil de predecir. Por ello se utiliza la vía IV en caso de emergencia hipertensiva. En la Tabla 4 aparecen de forma resumida las dosis de algunos de los agentes empleados en las crisis hipertensivas.

En pacientes hipertensos con otras patologías asociadas existen una serie de recomendaciones sobre la administración de antihipertensivos reflejados en la Tabla 5.

Tabla 4. Agentes hipotensores utilizados en las crisis hipertensivas. Dosis iniciales

VÍA PARENTERAL	
Urapidilo	25-50 mg
Diazóxido	50-100 mg
Hidralazina	10-20 mg
Nitroglicerina	5-100 µg/kg/mn
Nicardipino	2-10 m

VÍA SUBLINGUAL	
Nifedipino	10 mg
Nitrendipino	10-20 mg
Nitroglicerina	0,4 mg

Tabla 5. Agentes hipotensores recomendados en pacientes con patología asociada

	DIURÉTICOS	ß-BLOQUEANTES	α-BLOQUEANTES	IECA	ANTAGONISTAS DEL CALCIO
Insuficiencia cardiaca	Sí	No	Sí	Sí	Precaución
Cardiopatía isquémica	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Asma	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Diabetes	Precaución	Precaución	Sí	Sí	Sí
Gota	No	Sí	Sí	Sí	Sí

EDUCACIÓN SANITARIA

Una vez que una persona es diagnosticada de hipertensa se comenzará por instruirla sobre las causas, los riesgos y las complicaciones de la HTA para que así comprenda la importancia de cumplir el régimen terapéutico.

Se explicará al hipertenso que se iniciará el tratamiento con cambios en su estilo de vida. Se debe instruir al paciente/familia acerca de los cambios que sería conveniente introducir, entre ellos:

- Disminuir el contenido de sal de la dieta, evitando sazonar los alimentos así como, en lo posible, tomar aquellos con alto contenido en sodio. Hay que recomendarle seguir una dieta de tipo mediterráneo.
- Evitar o disminuir el sobrepeso si existe.
- Aconsejarle realizar algún tipo de actividad física que se adapte a sus características.
- Reducir la ingesta de alcohol.
- Controlar riesgos asociados como pueden ser el tabaco, el estrés o patologías como la diabetes o la hiperlipemia.

Si con todos estos cambios después de 6-12 meses no se consigue reducir las cifras de la TA sería el momento de iniciar el tratamiento farmacológico. Se intentará que el control de la TA se consiga con el menor número de fármacos y con dosis diarias que permitan la eficacia terapéutica.

Una vez que se inicie el tratamiento farmacológico es necesario instruir al paciente/familia sobre las dosis del fármaco que tiene que tomar y sus posibles efectos secundarios. Los pacientes deben conocer la importancia de tomar la medicación prescrita. Se aconsejará que nunca dejen de tomarla de forma súbita, ya que puede aparecer una HTA de rebote.

El hipertenso tiene que saber que no es recomendable tomar ningún fármaco por su cuenta, ya que puede interaccionar con el antihipertensivo prescrito.

Se informará al paciente de que realice los cambios de posición despacio, ya que casi todos los antihipertensivos producen hipotensión postural. En caso de mareo deberá sentarse o tumbarse hasta que los síntomas desaparezcan.

Es especialmente importante que de forma periódica se evalúe si el paciente lleva a cabo correctamente el régimen terapéutico.

El paciente hipertenso tiene que saber que aunque no tenga malestar ni otra sintomatología, esto no quiere decir que las cifras elevadas de presión arterial hayan desaparecido y, por tanto, no puede abandonar el tratamiento prescrito.

En casos de mal seguimiento del tratamiento será necesaria una mayor frecuencia en las visitas del paciente al equipo de atención primaria.

RESUMEN

- La hipertensión arterial (HTA) es actualmente un problema sanitario de gran magnitud. El objetivo del tratamiento de la HTA es bajar la presión arterial a cifras normales. La trascendencia de las complicaciones de la HTA justifica la instauración de tratamiento. No puede olvidar que hay que insistir siempre en que la adquisición de hábitos y estilos de vida saludables son un pilar fundamental en el tratamiento del paciente hipertenso.

- Consejos generales a tener en cuenta al iniciar el tratamiento farmacológico:

  - Seleccionar el fármaco según las características de cada enfermo.
  - Iniciar monoterapia hasta dosis habitual.
  - Usar monodosis preferentemente.
  - Si no se logran controlar las cifras de presión arterial, añadir un nuevo fármaco o sustituir el fármaco anterior.
  - Valorar la retirada de la medicación en paciente repetidamente controlado.

- Dentro del tratamiento farmacológico existen dos escalones o niveles. Forman parte de los antihipertensivos de primer nivel: los diuréticos, los bloqueantes adrenérgicos, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Los hipotensores centrales y los vasodilatadores periféricos son considerados fármacos de segundo nivel, aunque pueden ser elegidos en determinadas circunstancias como fármaco de primer nivel. Cuando la HTA se acompaña de isquemia de miocardio, los ß-bloqueantes y los calcioantagonistas son de elección, sin olvidar los IECA. Se evitarán los vasodilatadores clásicos, ya que producen aumento de la frecuencia cardiaca (FC).

- Los diuréticos son fármacos de gran interés, puesto que son baratos, fáciles de dosificar, efectivos y bien aceptados por la mayoría de los pacientes cuando se utilizan a dosis bajas. Además, potencian la acción de la mayoría de los antihipertensivos y previenen la retención hidrosalina producida por otros hipotensores.

- Los IECA mejoran la función ventricular y la hipertrofia ventricular izquierda y al tiempo reducen el consumo de oxígeno con descenso de la pre y la postcarga. Además, mejoran el perfil lipídico y la tolerancia hidrocarbonada. Iguales características tienen los bloqueantes de la angiotensina II.

- Los α-bloqueantes son bloqueantes periféricos de los receptores $\alpha 1$ y su acción hipotensora es causa de la disminución de las resistencias vasculares periféricas, siendo su acción simpaticolítica a nivel de arteriolas y venas, no provocando taquicardia refleja y manteniendo el flujo plasmático renal. Existen fármacos que producen bloqueo de los receptores α y al mismo tiempo bloqueo ß no cardioselectivo. Son el labetalol y el carvedilol, y ofrecen una disminución de la TA más rápida que los ß-bloqueantes.

- Los bloqueantes de los canales de calcio disminuyen las resistencias vasculares periféricas. Son fármacos de primera elección en pacientes que no responden a diuréticos o ß-bloqueantes o en aquellos en que éstos estén contraindicados. El nifedipino sublingual es útil en el tratamiento de emergencias hipertensivas.

- Los hipotensores centrales y vasodilatadores directos son fármacos de segundo nivel debido, fundamentalmente, a sus efectos secundarios. Los vasodilatadores directos disminuyen la TA de forma rápida, por lo que pueden usarse en caso de crisis hipertensiva. Con este fin es posible emplear la hidralacina o nitroprusiato sódico, entre otros.

- Por último, recordar el concepto de emergencia hipertensiva. Se trata de un cuadro de elevación de las cifras tensionales junto con sintomatología que revela riesgo vital inminente que exige disminuir las cifras de presión arterial en el plazo máximo de una hora. Los agentes utilizados se usan preferentemente por vía parenteral. Todos los fármacos que se emplean para tratar la crisis hipertensiva exigen que se monitoricen las constantes vitales del paciente durante su uso y que se administren preferiblemente a través de bomba de perfusión.

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid: CGCOF; 1998.
- De Miguel V, Moreno A, Portolés A, Puerro M, Vargas E. Guía enfermera para la utilización de medicamentos y vademécum. Fundación Salud y Sociedad. Madrid: Síntesis; 1999.
- Lilley L, Aucker RS. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 1999.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

25 Fármacos hipolipemiantes

Pilar Ortega Fernández

Objetivos

- Analizar la importancia del tratamiento y control del colesterol plasmático con el objetivo de disminuir la morbimortalidad cardiovascular.
- Señalar el impacto de unos hábitos dietéticos saludables en el tratamiento de las hiperlipemias.
- Identificar los diferentes grupos de fármacos hipocolesterolemiantes, sus mecanismos de acción y las posibles reacciones adversas.
- Valorar la utilización de los distintos fármacos hipolipemiantes en las diferentes situaciones clínicas de la práctica diaria.

INTRODUCCIÓN

Se denomina hiperlipemias a las concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol, triglicéridos o de ambos a la vez, es decir, superiores a los valores normales para la población general. La elevación del colesterol en sangre es el factor de riesgo con más impacto en el desarrollo de la cardiopatía isquémica.

Hoy en día se sabe que la fracción de colesterol LDL predice el riesgo coronario con más precisión que la cifra de colesterol, por lo que la mayoría de los documentos de consenso sobre lípidos emplean como elemento guía el cLDL (colesterol LDL). Otro hallazgo importante es la relación inversa que existe entre los niveles de colesterol HDL (cHDL) y la cardiopatía isquémica, siendo justo al contrario de lo que sucede con el cLDL, de tal manera que un aumento de un 1% de cHDL por encima de 50 mg/dl se corresponde con una disminución del 2% de aparición de cardiopatía isquémica.

El tratamiento de las dislipemias tiene como objetivo disminuir la morbimortalidad cardiovascular mediante el control de uno de los factores de riesgo: el colesterol plasmático.

PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Para realizar un correcto abordaje de la prevención cardiovascular es imprescindible calcular el riesgo coronario del paciente, teniendo en cuenta, además, los principales factores de riesgo de cardiopatía isquémica diferentes de cLDL:

Hipertensión arterial, diabetes, obesidad, edad y sexo (varón a partir de los 45 años y mujer a partir de los 55 años o con menopausia prematura), antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, historia familiar de cardiopatía isquémica prematura en familiares de primer grado (varones familiares de primer grado antes de los 55, mujeres familiares de primer grado antes de los 65), tabaquismo (número de cigarrillos al día y antigüedad del hábito).

En pacientes hiperlipémicos, la educación sanitaria dirigida a la modificación de hábitos de vida poco saludables debe incidir en los siguientes aspectos: control de peso, reducción de la ingesta de ácidos grasos saturados, incremento de los poliinsaturados, ejercicio físico adecuado, no fumar y restringir el alcohol.

Como norma general, la introducción de fármacos no se hará hasta los 3-6 meses de seguimiento con recomendaciones de cambios en la dieta y el estilo de vida, excepto en las formas familiares graves y en prevención secundaria.

Una vez tomada la decisión de administrar fármacos, no hay que abandonar la insistencia en continuar con las medidas higiénico-dietéticas.

La valoración de los distintos fármacos hipolipemiantes (Ver Tabla 1) debe individualizarse y considerar los siguientes aspectos:

- Acción sobre el perfil lipídico.
- Eficacia sobre la disminución de la morbimortalidad cardiovascular.
- Seguridad a largo plazo.

RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO

Los principales fármacos de este grupo son la colestiramina y el colestipol. Con el detaxtano no existe suficiente experiencia de uso.

Mecanismo de acción

Las resinas se unen a los ácidos biliares en el intestino formando un complejo insoluble e inabsorbible que se excreta por las heces. Esto produce un incremento de la oxidación de colesterol a ácidos biliares y, por tanto, una disminución de los niveles de colesterol en sangre.

Reduce marcadamente los niveles de colesterol y los de LDL; por el contrario, no afecta o incluso puede

Tabla 1. Clasificación de los fármacos hipolipemiantes

Resinas de intercambio iónico:
- Colestiramina
- Colestipol
- Detaxtrano

Fibratos (derivados del ácido clofíbrico):
- Bezafibrato
- Fenofibrato
- Gemfibrozilo

Estatinas (inhibidores de la enzima HMGCoA reductasa):
- Fluvastatina
- Lovastatina
- Pravastatina
- Simvastatina
- Atorvastatina

Derivados del ácido nicotínico:
- Ácido nicotínico

Otros hipolipemiantes:
- Sulodexida (análogo de heparina)
- Ácidos grasos poliinsaturados (Ω3)
- Ezetimiba

incrementar los niveles de triglicéridos. Los efectos sobre HDL pueden ser de un incremento mínimo.

Indicaciones

Su uso está recomendado en el tratamiento de la hiperlipemia primaria e hipercolesterolemia mixta (en combinación con fármacos con acción sobre triglicéridos). La dosificación, vía oral, de estos fármacos se expone en la Tabla 2.

Efectos secundarios

Los más frecuentes son los digestivos como estreñimiento, plenitud gástrica, meteorismo, náuseas, vómitos, pirosis y, a dosis altas, esteatorrea.

Pueden interferir en la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) de la dieta, por lo que en tratamientos prolongados pueden producir hemorragias asociadas a déficit de vitamina K y osteoporosis por la alteración de la absorción de vitamina D y calcio.

Interacciones

- Interfieren en la absorción intestinal de vitaminas liposolubles, hierro y ácido fólico.
- Interfieren también en la absorción intestinal de otros fármacos, entre los que destacan:
  - Anticoagulantes.
  - Digitálicos.
  - Antiinflamatorios tipo oxicam, diclofenaco e ibuprofeno.
  - Diuréticos (tiazidas).
  - Tetraciclinas orales.
  - ß-bloqueantes.
  - Tiroxina.
  - Algunos antidiabéticos.
  - Antidepresivos como la imipramina.

Conclusión

Son fármacos de primera elección para reducir los niveles de LDL debido a su eficacia hipolipemiante, su capacidad demostrada para disminuir el riesgo coronario y su seguridad a largo plazo.

Recomendaciones de uso

- **Deben ser administradas con abundantes líquidos, siendo más agradable al paladar si estos están fríos y depositarse sobre el líquido y dejar reposar antes de remover para evitar la formación de grumos.**
- **Los trastornos digestivos mejoran aumentando el consumo de fibra en la dieta.**
- **La interacción con otros fármacos se evita administrando el medicamento una hora antes o cuatro después de las resinas.**

FIBRATOS

Son fármacos derivados del ácido clofíbrico, de los cuales el más antiguo es el clofibrato. Éste ha sido utilizado durante dos décadas como agente hipolipemiante; no se usa en la actualidad.

Hoy en día apenas se emplea por su relación riesgo-beneficio y ha sido sustituido por otros fibratos cuya eficacia es mayor y los riesgos del tratamiento menores.

Los fármacos más modernos como el fenofibrato, el bezafibrato y el gemfibrozilo son más activos que el clofibrato sobre el colesterol y fracciones lipídicas relacionadas. Otros derivados del ácido clofíbrico (alufibrato, binifibrato, etofibrato, nicofibrato, pirifibrato, tocofibrato) han sido retirados del mercado.

Mecanismo de acción

Su principal acción es la disminución de la concentración sérica de triglicéridos gracias al aumento de la actividad de la enzima lipoproteinlipasa, que activa la lipólisis y elimina los lípidos del plasma.

Su acción sobre el metabolismo del colesterol y LDL es comparativamente menor que la de otros hipolipemiantes y varía según el fármaco.

Indicaciones

Son fármacos de elección en el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia, excepto en las

Tabla 2. Resinas de intercambio iónico. Posología

DOSIS	INICIO	MEDIA	MÁXIMA
Colestiramina	4 g/2 veces al día	8-12 g/2 veces día	24 g
Colestipol	5 g/2 veces día	10-15 g/2 veces día	30 g

quilomicronemias aisladas. La dosificación, vía oral, de estos fármacos se expone en la Tabla 3.

Efectos secundarios

En general son bien tolerados y tienen pocos efectos secundarios, siendo los más frecuentes los digestivos o gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, distensión abdominal, etc. Pueden producir también cefalea, rash cutáneo y astenia.

Interacciones

Pueden interferir, en especial con anticoagulantes orales, en la acción de algunos antidiabéticos orales y la de la furosemida.

Conclusión

Son fármacos de primera elección en el uso de la hipertrigliceridemia y tienen una utilidad limitada en el tratamiento de la hipercolesterolemia con o sin aumento de triglicéridos.

Recomendaciones de uso

El fenofibrato y el bezafibrato deben administrarse con las comidas, mientras que el gemfibrozilo tiene que tomarse 30 minutos antes del desayuno y la cena.

ESTATINAS (INHIBIDORES DE HMG-CoA REDUCTASA)

Son compuestos biológicos obtenidos a partir de ciertas especies de hongos. Todos ellos tienen en común que una parte de su estructura química es similar a la de la enzima hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa). Producen una reducción rápida e intensa del colesterol y de LDL, un descenso moderado de los triglicéridos y un ligero ascenso de HDL.

Mecanismo de acción

Inhiben de forma competitiva la enzima HMG-CoA reductasa, enzima clave en el proceso de síntesis del colesterol en el organismo.

La disminución de la síntesis del colesterol intrahepático produce una regulación del número de receptores celulares de LDL y secundariamente un incremento del aclaramiento del colesterol plasmático.

Indicaciones

Tratamiento de las hipercolesterolemias severas. La dosificación, vía oral, de estos fármacos se expone en la Tabla 4.

Efectos secundarios

Los más frecuentes son:

- Elevación de transaminasas en rango inferior a dos veces su valor normal.
- Cefalea, exantema cutáneo y prurito.
- Alteraciones digestivas (náuseas, diarrea, estreñimiento y dolor abdominal).
- Mialgias y calambres musculares.

También pueden producir efectos secundarios graves aunque infrecuentes:

- Elevación severa de las transaminasas.
- Miopatía, que cursa con elevación de la CPK y si no se suspende el fármaco puede originar miositis severa, rabdomiolisis e insuficiencia renal aguda.

Tabla 3. Fibratos. Posología

FÁRMACO	DOSIS/TOMA	Nº DE TOMAS
Fenobibrato	100 mg 250 mg	3 1
Bezafibrato	200 mg 400 mg	3 1
Gemfibrozilo	600 mg	2

Tabla 4. Inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa. Posología

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	DOSIS MEDIA	DOSIS MÁXIMA
Lovastatina	10-20 mg/día	40 mg/día	40 mg/día
Simvastatina	10 mg/día	20 mg/día	40 mg/día
Pravastatina	10-20 mg/día	20 mg/día	40 mg/día

Aparecen más frecuentemente en pacientes en tratamiento combinado con fibratos y ciclosporina.

Aunque la rabdomiolisis es una reacción adversa bien conocida asociada al uso de estatinas, los casos de rabdomiolisis recogidas en España a través de la notificación espontánea para cerivastatina es superior al recogido para otras estinas.

Por ello, la Agencia Española del Medicamento recomienda:

- No usar cerivastatina en combinación con fibratos (gemfibrozilo).
- La dosificación de cerivastatina tiene que realizarse conforme a lo establecido en la ficha técnica, aumentando gradualmente la dosis diaria y no sobrepasando en ningún caso la dosis máxima (0,4 mg).
- Si se observa aumento de CPK o se sospecha miopatía debe suspenderse el tratamiento inmediatamente.

Interacciones

Se potencia la toxicidad de las estatinas (miopatía) con la ciclosporina, gemfibrozilo y antifúngicos imidazólicos. Pueden interaccionar también con hormonas tiroideas, anticoagulantes orales y resinas de intercambio iónico.

Recomendaciones de uso

- **Control de transaminasas al inicio del tratamiento y posteriormente cada tres meses.**
- **Deben tomarse con algún alimento, preferiblemente en la cena.**

DERIVADOS DEL ÁCIDO NICOTÍNICO

Su acción más marcada es la reducción de los niveles de triglicéridos. Reduce algo los de colesterol total y LDL e incrementa los de HDL moderadamente.

Indicaciones

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria y la hiperlipidemia mixta.

Posología

El ácido nicotínico se emplea en dosis de 100-200 mg/8 horas. Hay que iniciar el tratamiento a dosis bajas y se incrementarán progresivamente para paliar los efectos adversos a nivel gástrico.

Efectos secundarios

Las reacciones adversas más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales, sofocos, rubefacción y vasodilatación periférica. Estas reacciones pueden aliviarse en parte tomando 250 mg de ácido acetilsalicílico media hora después del medicamento.

OTROS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

Sulodexida

Es un polisacárido análogo de la heparina que reduce básicamente los niveles de triglicéridos. Disminuye levemente los niveles de colesterol y LDL y no tiene efecto significativo sobre el HDL.

Pertenece al grupo de análogos de heparinas por su efecto hipolipemiantes, pero no suele figurar en las recomendaciones de tratamiento de las hipercolesterolemias.

Ácidos grasos poliinsaturados Ω3

Son preparados de aceite de pescado (atún, salmón, sardina, caballa y pescados grasos en general) (Ver Imagen 1). Se presentan como cápsulas de gelatina blanda y están autorizados como productos dietéticos, no como medicamentos.

Imagen 1. Los ácidos grasos poliinsaturados son preparados de aceite de pescado

La acción depende de si se emplean como complemento dietético o a dosis terapéuticas. A dosis terapéuticas se comportan como hipolipemiantes con efecto mucho más marcado sobre los triglicéridos que sobre el colesterol. Han mostrado eficacia en la prevención secundaria del IAM.

Como complemento dietético pueden tener algún valor en las hipertrigliceridemias. No obstante, en personas sanas es preferible recomendar el consumo de pescado en la dieta.

Ezetimiba

Inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol, reduce cLDL y los triglicéridos y aumenta cHDL.

Se administra en hipercolesterolemia primaria conjuntamente con estatinas o en monoterapia cuando la estatina es inadecuada o no se tolera.

La dosis es de 10 mg/día y puede tomarse con alimentos. Es un fármaco con poca experiencia de uso.

RESUMEN

- Los niveles plasmáticos elevados de colesterol se relacionan con un aumento de la morbimortalidad cardiovascular.
- La modificación de hábitos de vida poco saludables se considera un pilar fundamental en el tratamiento de la hiperlipemia.
- La selección del fármaco adecuado depende de:
  - Tipo de hiperlipemia: hiperlipemia pura (aumento del colesterol), hipertrigliceridemia pura (aumento de triglicéridos), hiperlipemia mixta (aumento de ambos).
  - Acción del fármaco sobre la fracción lipídica:
    - Acción sobre triglicéridos: fibratos y derivados del ácido nicotínico.
    - Acción preferente sobre el colesterol: resinas e inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
- En caso de falta de respuesta, y si el paciente ha cumplido correctamente la prescripción, puede ser necesaria la combinación de dos fármacos, no siendo recomendable la asociación de estatinas con gemfibrozilo.
- Posibles asociaciones de hipolipemiantes:
  - Estatina + ácido nicotínico.
  - Estatina + resina + ácido nicotínco.
  - Fibrato + ácido nicotínico.
  - Resina + fibrato.
  - Resina + estatina.
  - Resina + probucol.
  - Resina + ácido nicotínico.

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Insalud. Tratamiento de las hiperlipemias. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha 2000; 1(6).
- Gerencia de atención primaria de Cuenca. Guía farmacoterapéutica en atención primaria. Madrid: Insalud; 1999.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.
- Secretaría General Técnica del Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de uso de los medicamentos en atención primaria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1999.

26 Fármacos antianémicos

Jesús Manuel Val Begueria
Mª Josefa Busto Medina
Mª Isabel Gómez Roncero

Objetivos

- Describir las principales características farmacológicas de los distintos factores antianémicos.
- Diferenciar las indicaciones de estos fármacos.
- Identificar las distintas reacciones adversas asociadas a la administración de antianémicos.
- Conocer las principales causas del déficit de hierro, vitamina B_{12} y ácido fólico.
- Administrar correctamente estos fármacos e informar al paciente sobre su utilización.

INTRODUCCIÓN

Se conocen como factores antianémicos a todas aquellas sustancias imprescindibles para la eritropoyesis normal, como el hierro, la vitamina B_{12} y el ácido fólico, principalmente. La función primordial del eritrocito es el transporte de oxígeno a los tejidos, por lo que la consecuencia del déficit de estas células es la hipoxia tisular. Si éste va apareciendo de forma paulatina, permite al organismo el desarrollo de mecanismos fisiológicos que tratan de mantener la oxigenación de los tejidos.

La anemia es un estado clínico caracterizado por un descenso de eritrocitos o bien por una disminución de la hemoglobina; como consecuencia, la demanda de oxígeno por los tejidos excede la capacidad productora de eritrocitos, portadores del oxígeno, en la médula ósea. En los pacientes con anemia pueden aparecer una gran variedad de síntomas como, por ejemplo, astenia progresiva, letargia, palidez de la piel y mucosas, alteraciones digestivas, alteraciones neurológicas y disnea de esfuerzo. La anemia puede estar originada por múltiples causas: hemorragias, destrucción de eritrocitos, déficit de factores antianémicos, incapacidad de la médula para producir eritrocitos, etc. El tratamiento es diferente según el tipo de anemia, siendo muy importante la identificación de la causa que la origina para establecer el correcto. La administración de fármacos antianémicos sin estudio diagnóstico previo sólo consigue retrasar el conocimiento de la causa y la prescripción del tratamiento adecuado.

La anemia ferropénica es debida a la falta de hierro y es el tipo de anemia más frecuente. Se caracteriza por microcitosis (hematíes de pequeño tamaño) e tipocromía (con poco contenido de hemoglobina); disminuye el hierro plasmático y los depósitos de ferritina están prácticamente vacíos. Las causas de este tipo de anemia son:

- Aumento de los requerimientos, como ocurre en las épocas de crecimiento (infancia y adolescencia) y en los embarazos (la placenta y el feto utilizan grandes cantidades de hierro para su construcción).
- Dieta inadecuada, aunque no es frecuente que ésta sea la única causa en nuestro medio, pues generalmente se suelen asociar otras causas como la aclorhidria, la malabsorción o patologías intestinales.
- Pérdidas aumentadas. Ésta es la causa más habitual. Las pérdidas pueden ser fisiológicas, como las menstruaciones abundantes o numerosos partos, o patológicas, como las neoplasias digestivas.

El déficit de vitamina B_{12} y ácido fólico produce un tipo de anemia llamada megaloblástica, caracterizada por la aparición en sangre de hematíes de gran tamaño con concentración de hemoglobina normal y de neutrófilos típicamente hipersegmentados. El déficit de vitamina B_{12} puede producir también alteraciones neurológicas.

Por último, la hipoxia inducida por la anemia estimula la producción por el riñón de eritropoyetina, que induce la diferenciación, proliferación y maduración de los eritrocitos. Para que este mecanismo actúe debe haber riñones funcionales y médula ósea con efectores (células progenitoras) que respondan. El fallo en dicho mecanismo explica, por ejemplo, la anemia de la insuficiencia renal.

En este capítulo se describen los fármacos antianémicos empleados en el tratamiento de las anemias anteriormente citadas, el hierro, la vitamina B_{12}, el ácido fólico y la eritropoyetina.

HIERRO

El hierro es un mineral de transición que ingresa en el organismo únicamente por vía digestiva e interviene en el transporte de oxígeno (hemoglobina y mioglobina) y electrones (citocromos). También actúa como catalizador en multitud de reacciones necesarias para el desarrollo, diferenciación y proliferación celulares.

El organismo es tremendamente ahorrador del hierro, cuyo metabolismo es esencialmente cerrado.

A partir de una dieta normal, un individuo sano absorbe de 1 a 1,5 mg de hierro, cantidad prácticamente idéntica a la que se pierde diariamente de forma fisiológica. Existe una pequeña pérdida de hierro diaria por las heces, descamación epitelial, orina, bilis y sudor. Esta pérdida es mayor con las menstruaciones y con los embarazos. Las necesidades diarias de hierro son alrededor de 1 mg/día en los varones adultos, de 1 a 2 mg/día en niños, adolescentes y mujeres en edad fértil, y de 2 a 5 mg/día en mujeres embarazadas.

Prácticamente todo el hierro que se utiliza para la eritropoyesis se obtiene de los hematíes destruidos, es decir, se recicla, y de las reservas. Sólo un 2-5% es de aporte exógeno.

El hierro se absorbe en el duodeno y yeyuno, y habitualmente en muy poca cantidad, sólo del 5-10% de todo el ingerido. El resto se elimina con las heces. Esta absorción depende de factores como las características físico-químicas del hierro y de los mecanismos de

absorción. Se sabe que el hierro hemínico (el contenido en la carne) se absorbe con facilidad y que el no hemínico sólo se puede asimilar en forma reducida o ferrosa (Fe^{++}). Así pues, sustancias como el ácido ascórbico, los aminoácidos, el lactato, el piruvato, el succinato, la fructosa y el sorbitol, que poseen propiedades reductoras, facilitan la absorción. También juegan un papel importante el jugo gástrico y la motilidad intestinal.

Una vez absorbido, el hierro pasa a la sangre y se une a proteínas transportadoras (a la transferrina) y se distribuye por el organismo para ser usado en la síntesis de hemoglobina o de otras proteínas. El excedente se guarda en proteínas de reserva o de depósito: la ferritina, soluble y que se halla en el suero, y la hemosiderina, insoluble y que se encuentra en los tejidos.

Como ya se ha dicho, el déficit de hierro produce anemia ferropénica y, por tanto, el tratamiento de este tipo de anemia se basa en la administración de preparados de hierro por vía oral, preferentemente, en forma de sales ferrosas. Una dosis diaria ha de aportar entre 100 y 200 mg de hierro elemental como mínimo, ya que la absorción de hierro es parcial y parte de la dosis administrada se elimina por las heces.

La absorción puede mejorarse o dificultarse con la ingesta simultánea de algunas sustancias. En general, se absorbe mejor con el estómago vacío y con vitamina C y/o tejidos animales, y está muy inhibida por sustancias quelantes como fosfatos, fitatos, oxalatos, polifenoles, taninos, cafeína y teína, y en menor medida yemas de huevo, antiácidos y tetraciclinas. En general, los preparados de hierro se suelen tolerar mal. Los efectos secundarios más frecuentes son molestias gastrointestinales, como náuseas, vómitos, epigastralgia, diarrea, estreñimiento o erupciones cutáneas.

Se han comercializado algunos preparados líquidos unidos a diferentes proteínas animales, pero no se han demostrado claramente más eficaces y tienen el inconveniente de ser mucho más caros. Suelen tolerarse mejor por la sencilla razón de que tienen menor cantidad de hierro.

Hay que tener en cuenta que los preparados que incorporan otros hematínicos, como vitamina B_{12} y ácido fólico, pueden enmascarar anemias por otras causas, además contienen poca cantidad de cada uno de ellos y aumentan el coste del tratamiento.

Los preparados parenterales deben reservarse para casos en los que no funciona la vía oral o no se tolera el hierro por esta vía. Los más empleados son complejos de hierro-sorbitol-citrato y hierro-dextrano.

Los preparados intramusculares se usan cada vez menos, ya que suelen producir dolor importante en el lugar de inyección, mancha oscura y, en ocasiones, nódulos dolorosos de difícil desaparición. El tatuaje de la piel se puede evitar mediante la técnica de inyección en "Z" o en bayoneta (Ver Imagen 1).

Menos frecuentemente pueden producir síntomas generales como fiebre, urticaria, mialgias, artralgias y, muy raramente, reacciones anafilácticas.

En determinadas situaciones, como necesidad clínica de suministro rápido de hierro, puede ser necesaria la administración de hierro por vía intravenosa. El preparado utilizado es un complejo de sacarosa con hidróxido de hierro. Los efectos secundarios más frecuentes son reacción en la zona de punción, sabor metálico de los alimentos, cefalea, fiebre, urticaria, mialgias, artralgias y, muy raramente, reacciones anafilácticas. Muchos de estos efectos son provocados por el efecto tóxico del hierro libre, por lo que es muy importante que la infusión sea muy lenta y que las dosis sean pequeñas, aunque haya que repetirlas.

El complejo de sacarosa con hidróxido de hierro hay que administrarlo por vía intravenosa, nunca por vía subcutánea o intramuscular. Durante la administración se debe evitar su extravasación y vigilar la aparición de reacciones anafilácticas e hipotensión.

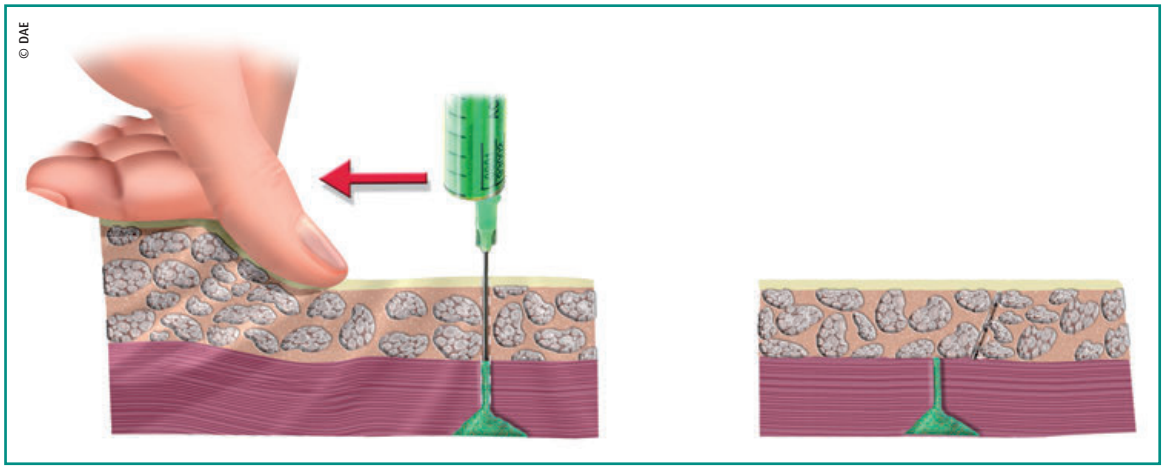


Imagen 1. Técnica en "Z" para la administración de hierro intramuscular

VITAMINA B_{12}

La vitamina B_{12} o cianocobalamina es un compuesto órgano-metálico que contiene un átomo de cobalto. Las fuentes principales de esta vitamina son los alimentos de origen animal (carne y productos lácteos) y en mayor cantidad las vísceras (hígado, corazón y riñón). Los requerimientos diarios de vitamina B_{12} son de 2 a 5 µg.

La absorción en el tubo digestivo se lleva a cabo por un complejo sistema que a grandes rasgos sería como sigue: liberación de la cobalamina desde el alimento en el estómago, unión de ésta al "factor intrínseco" (que es una glicoproteína producida por el estómago), unión de este complejo "cobalaminafactor intrínseco" a receptores específicos en íleon terminal y endocitosis por la célula intestinal. Ya en sangre, se une a la transcobalamina para su transporte a los tejidos.

La causa más frecuente del déficit de vitamina B_{12} es la ausencia del factor intrínseco, bien porque existan anticuerpos antifactor intrínseco, como ocurre en la anemia perniciosa, o porque por una gastritis atrófica o una cirugía se hayan perdido por completo las células gástricas productoras de este factor. Otras causas son las enfermedades o resecciones del íleon terminal (enfermedad de Crohn), sobrecrecimiento bacteriano intestinal, algunas parasitaciones del intestino y algunos tipos de dietas, como la vegetariana estricta.

En cuanto al tratamiento, se administran preparados intramusculares de vitamina B_{12} (hidroxycobalamina o cianocobalamina) en la mayoría de los casos, ya que no hay que olvidar que las causas del déficit suelen deberse a alguna alteración en el mecanismo de absorción de la vitamina en el tubo digestivo. Una pauta habitual de tratamiento es la siguiente: 1.000 µg (1 ampolla)/día durante una semana, 1.000 µg/semana durante un mes y 1.000 µg/mes de forma indefinida de por vida.

La vía oral únicamente se emplea en caso de vegetarianos estrictos. Los preparados orales generalmente son complejos que asocian varias vitaminas del grupo B.

Los efectos secundarios de la vitamina B_{12} son poco frecuentes. Ocasionalmente se puede producir dolor en el punto de inyección, diarrea pasajera, urticaria y erupciones exantemáticas.

ÁCIDO FÓLICO

Ácido fólico es el nombre común del ácido pteroilmonoglutámico. Las frutas y las verduras son la principal fuente dietética de esta vitamina. Algunas formas de ácido fólico son termolábiles y se destruyen con la cocción. Las necesidades mínimas diarias son 50 µg y el contenido diario de una dieta variada son unos 200-250 µg, sin contar las pérdidas por cocción. En determinadas circunstancias hay un aumento de las necesidades, como son: el embarazo (se recomiendan 500 µg/ día) y situaciones en las que está incrementada la eritropoyesis, como las hemolisis, los síndromes mielodisplásicos, etc.

La absorción se efectúa en el yeyuno proximal. Se almacena, principalmente, en el hígado y las reservas tienen una duración limitada y no muy larga (de unas semanas a pocos meses) en caso de que disminuya la ingesta o aumenten dramáticamente las necesidades. Conviene recordar que algunos fármacos, como: difenilhidantoína, carbamacepina, barbitúricos, anovulatorios, sulfasalacina, etc., pueden bloquear la absorción de ácido fólico.

La causa más frecuente del déficit de folatos suele ser dietética en aquellas situaciones con necesidades aumentadas (alcoholismo, embarazo, primera infancia, etc.) y, sobre todo, en el contexto de circunstancias socioeconómicas y situaciones comórbidas que se acompañan de malnutrición (pobreza extrema, alcoholismo, enfermedad mental, etc.).

La administración terapéutica de ácido fólico se realiza por vía oral con una dosis de unos 5 mg/día). Muy eventualmente se puede utilizar la vía parenteral; es el caso de los enfermos que han recibido tratamiento con citostáticos antagonistas del folato como el metotrexato, siendo mejor en este caso administrar ácido folínico.

Es importante asegurarse de que los niveles de vitamina B_{12} son normales antes de empezar el tratamiento con ácido fólico, pues se pueden agravar los síntomas neurológicos si hay déficit de dicha vitamina.

Si inicialmente no se pueden conocer esos niveles es conveniente iniciar el tratamiento con ambas sustancias hasta disponer de los resultados. Raramente produce efectos secundarios como reacciones alérgicas, alteraciones digestivas y alteraciones neuropsiquiátricas. La frecuencia aumenta a dosis altas y en tratamientos prolongados.

ERITROPOYETINA

La eritropoyetina (EPO) es una hormona de naturaleza glucoproteica, producida principalmente por los riñones, que se segrega como respuesta a la hipoxia. Actúa estimulando la diferenciación y maduración de precursores de eritrocitos y, por tanto, favoreciendo su producción.

El déficit de esta hormona es la causa principal de la anemia observada en pacientes con disfunción renal crónica. La administración farmacológica de eritropoyetina aumenta la supervivencia, disminuye la morbilidad y mejora la calidad de vida en pacientes con insuficiencia renal crónica, tanto si están sometidos a diálisis como si aún no lo están.

Se han obtenido, mediante técnica recombinante, dos tipos de eritropoyetina: la eritropoyetina α y la ß, existiendo preparados farmacológicos de eritropoyetina para administración por vía subcutánea e intravenosa.

La dosificación se suele establecer de forma individualizada, teniendo en cuenta los niveles de hemoglobina y hematocrito del paciente. Normalmente se comienza con dosis de 50 UI/kg de peso.

Con el fin de responder de forma óptima a la eritropoyetina se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados y administrar suplementos orales de este mineral si es necesario.

Los efectos secundarios más frecuentes por ingerir EPO son hipertensión arterial, cefaleas, náuseas y vómitos.

Hay que destacar que la EPO es una sustancia prohibida en el deporte de competición por ser susceptible de producir resultados positivos en el control de dopaje.

RESUMEN

- Los principales fármacos antianémicos son el hierro, la vitamina B_{12}, el ácido fólico y la ertitropoyetina.
- La anemia más frecuente es la anemia ferropénica debida al déficit de hierro. Las causas más frecuentes de este tipo de anemia son: aumento de los requerimientos, dieta inadecuada y pérdidas aumentadas. Esta última es la causa más habitual. La absorción de hierro oral se puede mejorar tomándolo con el estómago vacío y con vitamina C (beber zumo de naranja) y/o tejidos animales y evitando tomarlo simultáneamente con café y té, y en menor medida, yemas de huevo, antiácidos y tetraciclinas. No obstante, puede ser necesario ingerirlo con comida para paliar las alteraciones gastrointestinales que puede producir, aunque se reduzca su absorción y eficacia. En general, los preparados orales de hierro se suelen tolerar mal. Es conveniente advertir a los enfermos de que sus heces serán negras y que pueden padecer molestias gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, epigastralgia, diarrea, estreñimiento o erupciones cutáneas. Con los preparados intramusculares de hierro hay que utilizar la técnica de inyección en "Z" o en bayoneta para evitar los tatuajes. Si se administra hierro por vía intravenosa, hay que tener especial precaución para que no se extravase. Se debe infundir muy lentamente y vigilar al paciente por si desarrollara algún tipo de reacción anafiláctica.
- El déficit de vitamina B_{12} y ácido fólico produce un tipo de anemia llamada megaloblástica; además, el déficit de vitamina B_{12}, o cianocobalamina, puede producir alteraciones neurológicas. La causa más frecuente del déficit de vitamina B_{12} es la ausencia del factor intrínseco necesario para que se produzca la absorción de la vitamina. Otras causas son algunas enfermedades digestivas y algunos tipos de dieta, como la vegetariana estricta. La vía más usual de administración de vitamina B_{12} es la intramuscular, ya que en la mayoría de los casos el déficit de esta vitamina se produce por alguna alteración en su absorción oral.
- Las causas más frecuentes de déficit de folatos suelen ser dietéticas. La vía de elección es la oral. Antes de empezar el tratamiento con ácido fólico hay que asegurarse de que los niveles de vitamina B_{12} sean normales, porque se podrían agravar los síntomas neurológicos.
- La eritropoyetina es una hormona producida, principalmente, por los riñones que actúa estimulando la formación de eritrocitos. Está indicada, fundamentalmente, en el tratamiento de la anemia que aparece en pacientes con insuficiencia renal crónica. Se administra por vía subcutánea e intramuscular y su efecto secundario más característico es la hipertensión. Si se administra eritropoyetina se recomienda controlar la presión arterial, especialmente, al inicio del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. 2ª ed. Madrid: CGCOF; 2003.
- Mosquera González JM. Farmacología clínica para enfermería. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

27 Fluidoterapia

Piedad Pradillo García

Objetivos

- Analizar el objetivo de la fluidoterapia.
- Definir los distintos tipos de soluciones administradas en fluidoterapia.
- Identificar las características farmacológicas de las distintas soluciones utilizadas en fluidoterapia.
- Administrar correctamente este grupo de fármacos, con especial atención al cloruro potásico.

INTRODUCCIÓN

La fluidoterapia endovenosa tiene por objeto primordial mantener o restaurar el equilibrio hidroelectrolítico mediante la reposición del volumen de agua corporal, volumen plasmático o solutos como el sodio y el potasio.

El agua es la biomolécula más abundante del organismo y la sustancia más importante para el mantenimiento de la vida. El agua corporal supone alrededor del 60% del peso del organismo, el contenido debe mantenerse próximo a estos valores interviniendo, fundamentalmente, en este proceso el sistema renal y el mecanismo de la sed.

Nuestro cuerpo mantiene constante el volumen y la composición de los líquidos corporales. Cuando se producen perturbaciones graves en este equilibrio, es necesario establecer una terapia farmacológica mediante fluidoterapia.

DISTRIBUCIÓN CORPORAL DE LOS LÍQUIDOS

El agua corporal total se distribuye en dos compartimentos principales: el agua intracelular y el agua extracelular. El agua intracelular corresponde, aproximadamente, al 40% del peso del organismo y el agua extracelular constituye alrededor del 20% del peso y se sitúa en dos espacios distintos: dentro de los vasos sanguíneos (líquido plasmático o intravascular, que supone el 5% del peso del organismo) y en el espacio entre las células, los tejidos y los órganos (líquido intersticial, alrededor del 15% del peso del cuerpo).

Tanto el agua como los solutos disueltos en ella fluyen por los distintos compartimentos corporales. En el mantenimiento del líquido plasmático intervienen, fundamentalmente, cuatro tipos de fuerzas: la presión hidrostática capilar, la presión hidrostática intersticial, la presión oncótica del plasma y la presión oncótica intersticial (Ver Cuadro 1).

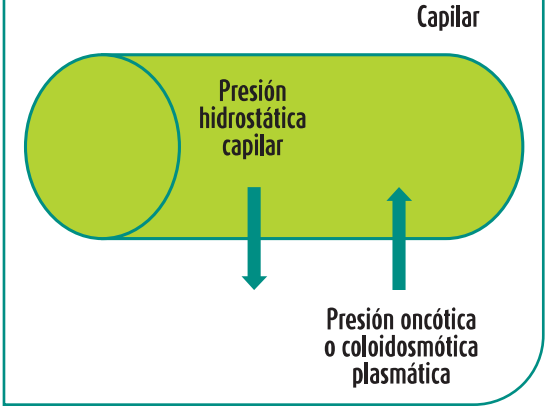
La presión hidrostática dentro del capilar expulsa líquido del espacio vascular hacia el espacio intersticial. La presión hidrostática intersticial y la presión oncótica intersticial apenas influyen en la conservación del volumen plasmático. Por el contrario, la presión oncótica o coloidosmótica plasmática, mayor que la presión hidrostática capilar, tiende a retener líquido en el espacio vascular debido, fundamentalmente, a la presión osmótica ejercida por las proteínas séricas, principalmente por la albúmina, siendo esta presión oncótica plasmática la única fuerza efectiva que retiene líquido en el espacio vascular.

El equilibrio de estas fuerzas es determinante para la distribución estable del volumen de líquidos en estos compartimentos, logrando que el líquido plasmático se mantenga dentro de los vasos sanguíneos.

Cuando se produce una disminución del volumen plasmático o se quiere mantener dicho volumen, puede bastar con la administración de soluciones cristaloides (no coloidales). Si las pérdidas son de naturaleza más compleja, puede ser necesaria la administración de soluciones coloidales capaces de mantener o aumentar la presión oncótica plasmática de forma más rápida y efectiva.

Así pues, las soluciones intravenosas usadas en fluidoterapia pueden ser clasificadas en dos grupos: soluciones coloides y soluciones no coloides o cristaloides (Ver Tabla 1).

Cuadro 1. Principales fuerzas que intervienen en el mantenimiento del líquido plasmático



SOLUCIONES COLOIDES

Las soluciones coloides actúan aumentando o manteniendo la presión oncótica plasmática, por tanto, retienen y atraen líquidos hacia el interior de los vasos aumentando el volumen de plasma. Por esto, se las denomina también expansores plasmáticos y se administran por vía intravenosa para la reposición de volumen en pacientes con hipovolemia grave.

Estas soluciones contienen partículas en suspensión de alto peso molecular que no atraviesan las membranas capilares. Por tanto, las soluciones coloidales no sólo incrementan la presión oncótica, sino también la efectividad del movimiento de fluidos desde el compartimento intersticial al compartimento plasmático deficiente. Sus

Tabla 1. Tipos de preparados en fluidoterapia

Soluciones coloides	Coloides naturales (sangre y derivados)		
	Coloides artificiales	– Dextranos	
		– Hidroxietilalmidón	
		– Gelatinas	
Soluciones no coloides o cristaloides	Electrolíticas	– Suero fisiológico	
		– Suero hiposalino	
		– Suero salino hipertónico	
		– Suero glucosalino	
		– Solución Ringer lactato	
		– Otros preparados	– Bicarbonato sódico
			– Cloruro cálcico
			– Gluconato cálcico
			– Cloruro potásico
	No electrolíticas	– Dextrosa 5%	

efectos hemodinámicos son más rápidos y duraderos que los de las soluciones cristaloides, precisando menos volumen de perfusión que las soluciones no coloides.

Los expansores plasmáticos se pueden clasificar en dos grupos: coloides naturales (sangre y derivados) y coloides artificiales. Dada la dificultad de conseguir coloides naturales que provengan de donantes humanos, los más empleados en la actualidad son los coloides artificiales: dextranos, hidroxietilalmidón y gelatinas. Los dos primeros son polisacáridos y el último es de naturaleza proteica.

Dextranos

Los dextranos son polisacáridos (polímeros de D-glucosa) ramificados de elevado peso molecular que mediante hidrólisis parcial y fraccionamiento de sus largas cadenas pueden ser convertidos en polisacáridos de cualquier peso molecular deseado.

En la actualidad se dispone de dos tipos de dextrano dependiendo de su peso molecular medio: dextrano 40 (con un peso molecular medio de 40.000 daltons) y dextrano 70 (peso molecular medio de 70.000 daltons) que se haya en desuso en nuestro país.

El dextrano 40 es el más utilizado, aunque la duración de su efecto es mucho menor ya que se elimina de forma más rápida siempre que la función renal es normal. Se administra en situaciones de flujo sanguíneo periférico disminuido y en profilaxis tromboembólica postquirúrgica por su acción antiagregante plaquetaria.

La concentración más frecuente de dextranos es del 10% para el dextrano 40 y del 6% para el dextrano 70. Se presentan en preparados farmacológicos de 500 ml y no es conveniente administrar más de 1.000 ml/día de solución para evitar el riesgo de alteraciones renales.

Uno de los inconvenientes de los dextranos es su capacidad antigénica, por lo que pueden provocar reacciones alérgicas graves, aunque la incidencia de este tipo de reacciones ha disminuido al mejorar las técnicas de obtención de estas soluciones, además, pueden producir insuficiencia renal y hemorragias, por el efecto antiagregante plaquetario.

Hidroxietilalmidón

El hidroxietilalmidón es un polímero ramificado compuesto fundamentalmente por amilopectina, su peso molecular medio y la duración de acción son superiores a la de los dextranos, está considerado como un buen expansor plasmático y es más seguro que los dextranos. Se encuentra en preparados farmacológicos al 6% y la dosis diaria no debe exceder de 1.500 ml.

Se considera menos antigénico que los dextranos, por lo que el riesgo de reacción anafiláctica es bajo, pero al igual que estos, interfiere con la función plaquetaria pudiendo incrementar el riesgo de hemorragia, sobre todo, si se administra a dosis altas.

Dado que se elimina por vía renal, está contraindicada su administración en pacientes con insuficiencia renal.

Ocasionalmente, la administración de hidroxietilalmidón puede originar un aumento en los valores de α-amilasa sérica. Este aumento puede interferir en el diagnóstico de pancreatitis.

Por último, señalar que debido a que el hidroxietilalmidón no es una proteína, se puede producir una disminución dilucional en las concentraciones de proteínas plasmáticas.

Gelatinas

Desde el punto de vista químico, las gelatinas son polipéptidos de menor peso molecular que los dextranos. Se presentan en soluciones al 3,5 y al 4% en preparados farmacológicos de 500 y 1.000 ml. Se recomienda no sobrepasar la administración de 2.000 ml al día.

Su capacidad expansora es pequeña y su efecto menor que el de los coloides anteriores. Su eliminación por vía renal, en pacientes con función renal normal es muy rápida, por lo que tienen una corta duración de acción.

Las gelatinas no tienen efecto antiagregante plaquetario, siendo su efecto secundario más significativo las reacciones de hipersensibilidad o alergia.

SOLUCIONES NO COLOIDES O CRISTALOIDES

Las soluciones cristaloides son líquidos que contienen agua, electrolitos y/o azúcares en diferentes proporciones, pudiendo ser hipertónicas, hipotónicas o isotónicas con respecto al plasma. Estas soluciones no expanden el volumen plasmático de forma tan eficaz y tan rápida como los coloides, vistos con anterioridad, por tanto, su administración se reduce a situaciones en las que las pérdidas de líquidos son mínimas y para prevenir o tratar déficit de líquidos o electrolitos. Además, tienen la ventaja de poder servir de vehículo para la perfusión de fármacos disueltos en ellos y el inconveniente de que si se administran en grandes cantidades pueden originar la aparición de edema.

Estas soluciones se pueden clasificar en dos subgrupos: soluciones no coloides electrolíticas y no electrolíticas.

Soluciones no coloides electrolíticas

Solución salina normal o suero salino fisiológico
Contiene cloruro de sodio al 0,9%, concentración similar al suero sanguíneo y se utiliza para reponer volumen y como vehículo para la administración de medicamentos. Su administración incontrolada tiene el riesgo de producir hipercloremia.

Solución salina normal media o suero hiposalino
Contiene cloruro de sodio al 0,45%. Debido a que la presencia de sodio en este tipo de solución es la mitad que la del plasma, su administración queda prácticamente limitada al tratamiento de patologías que cursen con deshidratación hiperosmolar.

Solución salina hipertónica o suero salino hipertónico
Contiene cloruro de sodio al 3%. A causa de su concentración tan elevada, su administración prácticamente se reduce a las hiponatremias severas.

Solución glucosalina normal o suero glucosalino
Contiene solución salina normal y dextrosa o glucosa al 5%, luego aporta agua, cloruro de sodio y energía procedente del metabolismo de la glucosa. Este aporte calórico reduce el catabolismo proteico y sirve de combustible para los distintos tejidos del organismo, como, por ejemplo, el SNC.

Solución Ringer lactato
Contiene cloro, sodio, potasio, calcio y lactato en una composición más fisiológica que la solución salina normal. Contiene menos cloro que esta última y, por tanto, su administración tiene menos riesgo de producir hipercloremia. En esta solución, parte del sodio del suero fisiológico es reemplazado por calcio y potasio. La solución de Ringer lactato es una de las más empleadas, sobre todo cuando hay que administrar grandes cantidades de soluciones cristaloides. Su pH es más neutro que el del suero fisiológico. Las indicaciones y el efecto que se consigue con su administración son similares a las de este último.

Otros preparados no coloides electrolíticos

Bicarbonato sódico: se administra por vía endovenosa en acidosis metabólica severa.

Cloruro cálcico: se utiliza en pacientes con hipocalcemia por vía endovenosa. El calcio tiene efecto inótropo positivo y puede producir arritmias. Para evitar este problema se suele administrar en forma de gluconato cálcico, que mantiene los niveles de calcio en sangre más estables sin producir una elevación rápida de la calcemia, ya que es metabolizado en el hígado y libera calcio lentamente.

Cloruro potásico
Se administra por vía endovenosa en procesos que cursen con hipopotasemia severa. Su administración por esta vía es muy peligrosa, ya que puede producir un cuadro de hiperpotasemia grave, por excesiva dosis o por otras causas, que puede originar parada cardiaca. Por ello, se suele administrar disuelto en soluciones para administración endovenosa en perfusión continua con el fin de evitar la elevación brusca de los niveles de potasio en sangre.

Se presenta en ampollas que contienen distintas concentraciones, en los hospitales hay que usar un único preparado para disminuir el riesgo de errores. Uno de los más utilizados es el que contiene 10 mEq de Cl K en ampollas de 2 mL. No se tiene que sobrepasar la dosis de 40 mEq/hora en adultos, siendo la dosis máxima de 120 mEq/día.

Debe administrarse con precaución extrema en pacientes con alteraciones renales, ya que el potasio se elimina por esta vía, estando contraindicada su administración en pacientes con insuficiencia renal.

Soluciones no coloides no electrolíticas

Glucosa o dextrosa al 5%
Contiene agua y glucosa (50 g por cada 1.000 ml). La glucosa es metabolizada aportando energía y quedando el agua libre, lo que permite que ésta se distribuya por los distintos compartimentos del organismo.

Al igual que en la solución glucosalina normal, el aporte energético es importante (50 g de glucosa aportan unas 200 kcal) y, por tanto, reducirá también el catabolismo

proteico, podrá usarse como combustible celular y ejercer un efecto protector hepático por mantener la reserva de glucógeno. Se emplea como rehidratante y en alteraciones del metabolismo hidrocarbonado que requieran la administración de glucosa y agua.

También existen preparados farmacológicos de dextrosa a concentraciones superiores (10%, 20% y 40%) que son soluciones glucosadas hipertónicas utilizadas fundamentalmente por su aporte energético en nutrición parenteral.

RESUMEN

- El objetivo fundamental de la fluidoterapia endovenosa es mantener o restaurar el equilibrio hidroelectrolítico mediante la reposición de volumen o solutos.
- Las soluciones intravenosas usadas en fluidoterapia pueden ser de dos tipos: soluciones coloides y soluciones no coloides o cristaloides.
- Las soluciones coloides retienen y atraen líquido hacia el interior de los vasos aumentando el volumen de plasma, por esto se las denomina también expansores plasmáticos. Se utilizan para reponer volumen en pacientes con hipovolemia grave por politraumatismo, hemorragia, etc. Cuando se ha superado la fase aguda, se sustituye su administración por soluciones no coloides electrolíticas, como suero fisiológico o solución Ringer lactato.
- Estas soluciones pueden ser de dos tipos: naturales (sangre y derivados) y artificiales.
- Las soluciones coloides artificiales son los dextranos, el hidroxietilalmidón y las gelatinas.
- Los dextranos se presentan en preparados farmacológicos de 500 ml y no es conveniente administrar más de 1.000 ml/día para evitar el riesgo de alteraciones renales. Pueden producir como efectos adversos reacciones alérgicas, alteraciones renales y hemorragias.
- El hidroxietilalmidón es un buen expansor plasmático, se encuentra en preparados farmacológicos al 6% y la dosis diaria no suele exceder de 1.500 ml.
- Las gelatinas tienen menor efecto que los coloides anteriores y una corta duración de acción. Se encuentran en preparados de 500 ml y 100 ml y es recomendable no administrar más de 2.000 ml/día.
- Las soluciones no coloides o cristaloides no son tan eficaces como las coloides. Su administración se reduce a situaciones en las que las pérdidas de líquidos son mínimas y para prevenir o tratar déficit de líquidos electrolitos. Estas soluciones sirven de vehículo para la administración de fármacos disueltos en ellas y si se suministran en grandes cantidades pueden dar lugar a edemas.
- Las soluciones no coloides pueden ser de dos tipos: electrolíticas y no electrolíticas. Dentro del primer grupo, las más fisiológicas son la solución Ringer lactato y el suero salino fisiológico (cloruro sódico 0,9%), aunque este último puede producir hipercloremia si se administra en grandes cantidades. Otro preparado no coloide electrolítico es el cloruro potásico. Este fármaco nunca debe administrarse en embolada, ya que puede provocar parada cardiaca, sino disuelto en soluciones (suero fisiológico, etc.) lentamente y en concentraciones adecuadas.
- Por último, las soluciones no coloides no electrolíticas contienen glucosa o dextrosa en distintas proporciones. La más empleada es la dextrosa al 5%, que aporta al organismo agua y energía.

BIBLIOGRAFÍA

- Castells S, Hernández M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Lilley LL, Aucker RS. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

BLOQUE

VI

FARMACOLOGÍA DEL APARATO DIGESTIVO

28 Fármacos antiulcerosos

29 Fármacos antieméticos, laxantes y antidiarreicos

28 Fármacos antiulcerosos

Ángel Pérez Sola

Objetivos

- Diferenciar los distintos grupos de fármacos antiulcerosos en función de su mecanismo de acción.
- Saber las principales características farmacológicas de los distintos fármacos utilizados como antiulcerosos.
- Conocer y detectar los efectos secundarios de estos fármacos.
- Informar al paciente sobre la forma más correcta de administración y sobre la posible aparición de interacciones.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las úlceras gastroduodenales están causadas por la infección de la bacteria *Helicobacter pylori* o la administración de AINE. Por ello, el tratamiento farmacológico antiulceroso en la actualidad está más centrado en la erradicación de *Helicobacter pylori* en individuos infectados y en la retirada de los AINE que en la disminución o la neutralización del ácido gástrico. No obstante, y a causa de la acción lesiva directa sobre la mucosa digestiva del ácido clorhídrico, también se emplean como antiulcerosos fármacos que disminuyen la secreción ácida o protegen a la mucosa de la acción agresiva de ésta.

El ácido clorhídrico se produce en las células parietales gástricas por un mecanismo enzimático en el que interviene la enzima ATPasa de H^+ y K^+, llamada bomba de protones. En la membrana basolateral, estas células tienen receptores para histamina (H_2), acetilcolina y gastrina, sustancias que estimulan la secreción gástrica por las células parietales anteriormente citadas.

En este capítulo se revisa la farmacología de los medicamentos antiulcerosos, excluyendo los antibióticos usados para tratar la infección por *Helicobacter pylori.*

Varios grupos de fármacos, como los antisecretores (antagonistas de los receptores H_2 e inhibidores de la bomba de protones), los antiácidos y los agentes protectores de la mucosa, pueden ser utilizados para curar las úlceras pépticas y prevenir su recurrencia (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Fármacos antiulcerosos

GRUPO	FÁRMACOS
Antihistamínicos H2	Cimetidina Ranitidina Famotidina Nizatidina Roxatidina
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol
Antiácidos no sistémicos	Sales de aluminio Sales de magnesio
Protectores de la mucosa	Sucralfato Dosmalfato Sales de bismuto
Derivados de prostaglandinas	Misoprostol

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H2 (ANTIHISTAMÍNICOS H2)

La histamina favorece la secreción ácida digestiva al unirse a receptores histaminérgicos H2. Los fármacos antihistamínicos H2 inhiben la secreción ácida de forma indirecta, ya que bloquean los receptores H2 de la histamina en la célula parietal gástrica.

Los fármacos más representativos de este grupo de antiulcerosos son: cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina.

La roxatidina es el más nuevo del grupo y tiene un perfil farmacológico similar a la ranitidina.

En cuanto a las indicaciones, estos fármacos se utilizan en el tratamiento y terapia de mantenimiento de la úlcera péptica, tratamiento del reflujo gastroesofágico y manejo de la dispepsia.

La vía de elección para la administración de estos fármacos es la oral. La concentración sérica más alta se produce en un intervalo de una a tres horas. La absorción puede ser inhibida (hasta en un 20%) por la administración simultánea de antiácidos, pero no por los alimentos. Algunos de estos fármacos como la cimetidina y la ranitidina también se pueden administrar por vía intravenosa.

Atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta, se metabolizan en el hígado en mayor o menor grado, siendo excretados por la orina y en la leche materna. Al eliminarse por vía renal, es necesario ajustar la dosis si existe fallo renal. La aclaración renal también está disminuida en neonatos y ancianos.

La dosis de cimetidina es de 800 mg/día repartidos en dos o tres tomas y la de ranitidina, de 300 mg/día en una o dos tomas durante seis semanas para el tratamiento de las úlceras con porcentajes de cicatrización de éstas de alrededor del 80%. La famotidina y la nizatidina se administran a dosis de 40 mg y 300 mg al día, respectivamente, y ambas se pueden administrar en una o dos tomas al día.

Con respecto a las interacciones, éstas se producen fundamentalmente a nivel de metabolismo, ya que estos fármacos se pueden comportar como inhibidores enzimáticos e inhibir el citocromo P-450 y, por tanto, disminuir el metabolismo de otros fármacos (analgésicos narcóticos, antidiabéticos orales, anticonceptivos orales, etc.) originando un aumento en las concentraciones plasmáticas de estos.

En estudios controlados, la frecuencia de reacciones adversas es generalmente similar al placebo. Con la cimetidina se ha descrito ginecomastia e impotencia de forma dosis-dependiente. También se han descrito reacciones por idiosincrasia como trombopenia, neutropenia, anemia y mielosupresión, pero de forma muy rara. Son muy escasos los efectos sobre el SNC y sobre la función hepática.

Si se efectúa una infusión intravenosa rápida y a dosis elevadas en pacientes cardiópatas o con disfunción hepática o renal, puede producir bradicardia, hipotensión y bloqueos aurículo-ventriculares (AV).

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Estos fármacos actúan a nivel de las células parietales inhibiendo de forma irreversible la bomba ATPasa de H^+ y K^+, principal mecanismo secretor de ácido a nivel gástrico, lo que a su vez conduce a la inhibición de la secreción ácida de forma directa. Además, reducen la secreción ácida inducida por cualquier tipo de estimulación (histaminérgica, colinérgica o gastrinérgica).

Como la inhibición de la bomba de protones es irreversible, la duración de acción es larga y en la mayor parte de los individuos una única dosis diaria por vía oral es suficiente para producir el nivel deseado de inhibición ácida.

Este grupo de fármacos inhiben de forma eficaz sólo a las células parietales con las bombas de protones activadas. Éstas se activan por la visión, el olor y la ingestión de alimentos. Por tanto, son más eficaces cuando se toman con el estómago vacío seguidos en unos 30 minutos por una comida.

Si se toma una dosis diaria, se recomienda la administración antes del desayuno o de la comida, y si se necesitan dos dosis, antes del desayuno y de la cena.

Los fármacos de este grupo no se deben administrar simultáneamente con antihistamínicos H2.

El pico sérico tarda en presentarse de una a tres horas tras la absorción entérica del fármaco y éste se detecta durante seis horas en suero. Hay una demora de tres a cuatro días antes de que se produzca el efecto antisecretor máximo de los inhibidores de la bomba de protones y este periodo de demora está inversamente relacionado con la dosis, por lo que si se quiere alcanzar una rápida inhibición de la secreción ácido-gástrica es recomendable dar inicialmente tres dosis al día durante los primeros dos o tres días.

Los fármacos más representativos de este grupo de antiulcerosos son: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol.

El esomeprazol es el más nuevo del grupo, es un isómero del omeprazol con un perfil farmacológico similar a éste.

No hay diferencias significativas en cuanto a la eficacia de los diferentes fármacos a dosis equivalentes, siendo muy seguros a corto y largo plazo.

Las dosis orales más habituales son de 40 mg/día para el pantoprazol, 30 mg/día para el lansoprazol y 20 mg/día para el omeprazol y el rabeprazol.

En cuanto a las interacciones el omeprazol es el que más interacciones tiene de todo el grupo, pudiendo inhibir el metabolismo de fármacos como la ciclosporina, fenitoina y benzodiacepinas. El lansoprazol disminuye ligeramente los niveles de teofilina y puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Con el rabeprazol y el pantoprazol tienen bajo potencial de interacción con otros medicamentos. No obstante, estas interacciones generalmente son irrelevantes clínicamente.

Ninguno de los fármacos inhibidores de la bomba de protones requiere ajuste de dosis por insuficiencia hepática o renal.

Estos fármacos son efectivos para el tratamiento de todos los desórdenes relacionados con la acidez gástrica. Curan las úlceras gastroduodenales más rápidamente que los antihistamínicos H2, siendo la duración óptima de la terapia de cuatro semanas para la úlcera duodenal y ocho para la úlcera gástrica.

Los inhibidores de la bomba de protones son más efectivos que los antihistamínicos H2 y el misoprostol (prostaglandina) para curar y prevenir las úlceras gastroduodenales asociadas a la administración de AINE.

Están indicados también en el síndrome de Zollinger-Ellison a dosis doble de la normal. Son muy eficaces para controlar los síntomas del reflujo gastroesofágico, curar la esofagitis y mantener la remisión.

Se pueden administrar asociados a otros fármacos, así, el llamado régimen de tres fármacos consiste en asociar un inhibidor de la bomba de protones con 500 mg de claritromicina y 1g de amoxicilina dos veces al día, antes del desayuno y cena, durante 7-10 días. Siendo ésta la terapia más eficaz en la erradicación del *Helicobacter pylori* alcanzando tasas de erradicación por encima del 85-90%.

El pantoprazol, el esomeprazol y el omeprazol también están disponibles en preparados para administración por vía intravenosa y parecen ser efectivos para disminuir las recurrencias del sangrado en la hemorragia digestiva y la necesidad de tratamiento quirúrgico. Cuando se administran por vía intravenosa y al no estar estimuladas las células parietales por el ayuno, la inhibición de la secreción ácida es más breve.

Los efectos adversos de los inhibidores de la ATPasa de H^+ y K^+ son, en general, leves y transitorios, pudiendo producir alteraciones gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal) y cefalea.

ANTIÁCIDOS

Actúan neutralizando el ácido clorhídrico a nivel gástrico. Se clasifican en sistémicos y no sistémicos. Los fármacos pertenecientes al primer grupo sufren absorción de la parte catiónica de su molécula tras su administración por vía oral, pudiendo producir alcalosis sistémica. Además, tienen un comienzo de acción rápido, una corta duración de acción y pueden producir efecto rebote.

A este grupo pertenece el bicarbonato sódico, muy utilizado en otros tiempos, mientras que en la actualidad ni se usa ni es aconsejable su administración.

Los antiácidos no sistémicos no se absorben y tienen una acción más lenta y sostenida, generalmente sin efecto rebote. Son los antiácidos empleados actualmente y están formados por sales de aluminio (aceglutamida alumínica, algeldrato, fosfato de aluminio) y magnesio (trisilicato de magnesio), siendo la mayoría de los preparados farmacológicos mezcla de las dos sales (almagato, almasilato, magaldrato). Su eliminación se produce fundamentalmente por las heces, aunque puede haber una parte mínima absorbida que se elimina por orina.

Parece ser que estos fármacos no sólo tienen efecto neutralizante, sino que también ejercen un efecto protector sobre la mucosa gástrica.

Están indicados en el tratamiento de la hiperacidez gástrica asociada o no a úlcera gastroduodenal. Es necesario administrar preferentemente una hora después de las comidas.

Los efectos adversos dependen de la dosis y la duración del tratamiento. Los antiácidos que contienen magnesio pueden producir diarrea, y las sales de aluminio estreñimiento.

Estos fármacos no se suelen administrar a pacientes con insuficiencia renal por el riesgo de acumulación de aluminio.

Los antiácidos pueden disminuir la absorción oral de fármacos como captoprilo, atenolol, cimetidina, sales de hierro, digoxina, ciprofloxacina y tetraciclinas. Por tanto, es conveniente aconsejar al paciente en tratamiento farmacológico con alguno de estos fármacos que deje pasar una hora, como mínimo, entre la administración del antiácido y el del otro fármaco.

PROTECTORES DE LA MUCOSA

Actúan formando una barrera protectora frente al ataque del jugo gástrico en la mucosa digestiva. Los fármacos más representativos de este grupo son el sucralfato y las sales de bismuto. El último comercializado es el dosmalfato análogo del sucralfato pero con poca experiencia de uso. El acexamato de zinc es un fármaco de eficacia clínica demostrada aunque sin suficientes estudios comparativos con otros antiulcerosos.

Sucralfato

Es un polisacárido sulfatado unido a hidróxido de aluminio. Previene del daño agudo a la mucosa (efecto protector) inducido por el jugo gástrico y cura las úlceras crónicas sin alterar la secreción ácido-péptica gástrica ni taponar el ácido significativamente.

Estimula la angiogénesis y la formación de tejido de granulación. Se une al tejido dañado y reduce el contacto con el ácido y la pepsina.

La unión de este agente a la base de la úlcera está aumentada a pH < 3,5 por lo que se recomienda que el medicamento sea administrado de 30 a 60 minutos antes de las comidas.

Se administra por vía oral absorbiéndose una mínima cantidad (< 5%) y la dosis máxima diaria en adultos es de 4 g.

El sucralfato tiene mínimos efectos adversos y estos van unidos a la posible toxicidad por aluminio. El aluminio se excreta por el riñón y si existe insuficiencia renal puede retenerse y producir neurotoxicidad y anemia. El consumo simultáneo de citrato aumenta significativamente la absorción de aluminio.

Sales de bismuto

En la actualidad se dispone de varias formas de sales de bismuto como el dicitratobismutato tripotásico y la ranitidina-citrato de bismuto. La acción más importante del bismuto es la supresión de la bacteria *Helicobacter pylori,* además, tiene efecto protector sobre la mucosa digestiva. También inhibe la actividad de la pepsina, puede unirse al cráter de las úlceras, incrementa la producción de prostaglandinas y la secreción de moco y bicarbonato. El bismuto ni inhibe ni neutraliza la acidez gástrica.

Tras su administración las sales de bismuto forman compuestos sulfatados de bismuto que colorean las heces de negro. No tienen apenas efectos secundarios a las dosis habituales, no obstante, debe evitarse su administración en pacientes con insuficiencia renal.

DERIVADOS DE PROSTAGLANDINAS

De este grupo, sólo el misoprostol ha sido aprobado para su uso en la prevención de las úlceras gástricas inducidas por AINE.

El misoprostol es un antisecretor gástrico y protector de la mucosa digestiva. Se administra por vía oral y sus efectos adversos más frecuentes son diarrea, relacionada con la dosis y dolor abdominal.

La dosis más habitual como preventivo de úlceras inducidas por la administración de AINE es de 200 µg cada 6-12 horas por vía oral. Es un fármaco con acción uteroconstrictora, por lo que puede inducir aborto en mujeres embarazadas.

RESUMEN

- Hoy día, el tratamiento de la úlcera gastroduodenal está centrado en la erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori* en individuos infectados y en la retirada de los AINE, cuando sea apropiada, más que en la disminución o neutralización del ácido gástrico. No obstante, también se usan en el tratamiento de las úlceras fármacos por distintos mecanismos que impiden la acción agresiva del ácido sobre la mucosa digestiva.

- Los principales grupos de fármacos antiulcerosos son:

  – Antihistamínicos H2
  – Inhibidores de la bomba de protones
  – Antiácidos
  – Protectores de la mucosa
  – Derivados de prostaglandinas.

- Los antihistamínicos H2 actúan bloqueando receptores para la histamina de tipo H2, como resultado se inhibe la secreción ácida de forma indirecta.

- Los inhibidores de la bomba de protones inhiben la ATPasa de H^+ y K^+. Ésta es la principal secretora de ácido a nivel gástrico. Son antisecretores directos, potentes y seguros a corto y largo plazo. No es recomendable utilizar simultáneamente con anti-H_2 pues su eficacia disminuye y son más eficaces si se toman unos 30 minutos antes de las comidas.

- Los inhibidores de la bomba de protones se emplean en asociación con antibióticos para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Son más efectivos que los anti-H2 y el misoprostol en la curación y la prevención de las úlceras gastroduodenales asociadas a AINE y son muy eficaces para controlar los síntomas de reflujo gastroesofágico, curar la esofagitis y mantener la remisión.

- Los antiácidos usados actualmente son los no sistémicos, que no se absorben o lo hacen en muy poca cantidad y actúan neutralizando la acidez gástrica. Se suelen administrar, preferentemente, una hora después de la comida. Hay que informar al paciente sobre el riesgo de interacciones.

- Los protectores de la mucosa digestiva actúan formando una barrera que protege de la acción agresiva del jugo gástrico sobre dicha mucosa.

- El misoprostol, derivado de prostaglandinas, tiene efecto antisecretor gástrico y protector de la mucosa digestiva. Está contraindicado en el embarazo.

- En pacientes con insuficiencia renal no se deben administrar antiácidos con sales de aluminio, sucralfato, ni sales de bismuto.

BIBLIOGRAFÍA

- Berenguer J. Gastroenterología y hepatología. Barcelona: Elsevier Science; 2002.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Sleisenger MH, Fordtran JS, Feldman M, Scharschmidt BF. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 7ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2004.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

29 Fármacos antieméticos, laxantes y antidiarreicos

Ángel Pérez Sola

Objetivos

- Diferenciar los distintos subgrupos de fármacos pertenecientes a cada grupo.
- Conocer las principales características farmacológicas (indicaciones, efectos adversos, vía de administración, etc.) de los distintos fármacos antieméticos, laxantes y antidiarreicos.
- Informar al paciente sobre algunas de estas características, así como de las posibles medidas higiénico-dietéticas para evitar el estreñimiento.

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se exponen tres grupos de fármacos (antieméticos, laxantes y antidiarreicos) relacionados con distintas alteraciones del sistema digestivo.

Con respecto al primer grupo, es conveniente resaltar que las náuseas y los vómitos no siempre se deben a enfermedades del aparato digestivo. Pueden ser manifestaciones de una amplia variedad de procesos fisio-patológicos como embarazo, cinetosis, intoxicación por fármacos, enfermedad por radiaciones, insuficiencia renal, hipertensión intracraneal y otras muchas enfermedades digestivas y generales. Además, pueden tener consecuencias potencialmente graves que incluyen neumonía por aspiración, desgarro y, a veces, rotura del esófago distal, depleción de líquidos y electrolitos, y desnutrición.

Los laxantes son fármacos usados en el tratamiento del estreñimiento y, normalmente, a dosis superiores a las laxantes se pueden comportar como purgantes. En la actualidad, la acción purgante sólo se utiliza en algunos casos de ingestión de sustancias tóxicas para impedir la absorción de éstas y favorecer su eliminación. El efecto laxante se consigue por distintos mecanismos, como aumentar el volumen de residuos sólidos de las heces, el contenido de agua intestinal y/o la motilidad.

Por último, la diarrea es la emisión de heces de consistencia líquida, habitualmente asociada a un aumento en el número y peso de las deposiciones. Para el paciente, la diarrea es la evacuación de heces líquidas que le producen urgencia defecatoria o malestar abdominal. En el ámbito clínico, el concepto de diarrea suele basarse en criterios cuantitativos: tres o más deposiciones por día y un peso de las heces por encima del límite normal (200 g/día en el adulto sano).

ANTIEMÉTICOS

El centro del vómito está situado en el área postrema del bulbo raquídeo en el suelo del cuarto ventrículo. Estímulos aferentes simpáticos y parasimpáticos del tracto gastrointestinal pueden causar vómitos porque actúen directamente sobre el centro del vómito. Además, este centro puede ser activado por impulsos aferentes provenientes de la faringe, el sistema vestibular, el corazón, el peritoneo y de centros más altos del SNC, como el tálamo, el hipotálamo y la corteza cerebral.

Algunos neurotransmisores, como la dopamina y la serotonina, actúan como mediadores del estímulo del vómito. Así, los agonistas parciales de los receptores dopaminérgicos D2, como la apomorfina, causan náuseas y vómitos, y los antagonistas de los receptores D2, como metoclopramida, domperidona y haloperidol, son eficaces antieméticos.

El descubrimiento de la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) y sus receptores específicos en el centro del vómito y el tracto gastrointestinal ha llevado al desarrollo de antagonistas de los receptores 5-HT_3 de administración oral como ondansetrón y granisetrón, muy eficaces en la prevención de los vómitos inducidos por la quimioterapia.

También existen receptores, para la histamina (H1) y colinérgicos muscarínicos (M1), que participan en el estímulo del vómito y, por tanto, su bloqueo puede producir efecto antiemético.

Por tanto, existirán distintos grupos de fármacos antieméticos dependiendo del tipo de neurotransmisor implicado en la fisiología de la náusea y el vómito que antagonicen, clasificándose estos fármacos de acuerdo con su acción primaria (bloqueo del receptor). No obstante, hay que tener en cuenta que algunos de ellos pueden tener efecto sobre más de un tipo de receptor.

El grupo de fármacos antieméticos anticolinérgicos, como la escopolamina, son eficaces para la cinetosis (acción anticinetósica) y tienen efectos colaterales desagradables (efectos anticolinérgicos) como visión borrosa y sequedad de boca. Actúan bloqueando receptores colinérgicos muscarínicos en los núcleos vestibulares.

Los antieméticos antihistamínicos, como difenhidramina, prometazina, meclizina y doxilamina, son antagonistas de los receptores H_1 para la histamina. Son útiles para la cinetosis y algunos trastornos vestibulares. Como efecto adverso más importante pueden producir somnolencia.

A continuación, se exponen los fármacos antieméticos antagonistas de los receptores de dopamina, agentes procinéticos y antagonistas de receptores de serotonina.

Antagonistas de los receptores de la dopamina

Como su nombre indica, actúan bloqueando receptores D2 para la dopamina. Son los antieméticos más utilizados y resultan eficaces en una gran variedad de estímulos de intensidad baja a moderada. Se pueden administrar por vía oral, parenteral o rectal.

La clorpromazina, la tietilperazina y el haloperidol son, fundamentalmente, antagonistas de los receptores D2 de la dopamina, pero también bloquean receptores muscarínicos M1 e histamínicos H1. Tienen acción sedante y pueden provocar efectos extrapiramidales, reacciones distónicas, sobre todo en niños, e hipotensión como efectos adversos.

La metoclopramida es un anti-D2 con efecto antiemético y procinético y es útil en los vómitos causados por quimioterapia, gastroparesia y seudoobstrucción. Tiene efecto antidopaminérgico central y puede causar agitación, somnolencia, sedación y distonías como efectos adversos.

La domperidona es otro antagonista de la dopamina con efectos terapéuticos similares a la metoclopramida, pero no atraviesa la barrera hematoencefálica y causa menos efectos adversos que ésta.

Agentes procinéticos

A veces se usan los agentes procinéticos por su acción propulsiva intestinal debida al aumento de la motilidad. A diferencia de la domperidona y la metoclopramida que tienen acción antidopaminérgica y antiemética, los fármacos de este grupo sólo tienen acción procinética careciendo de acción antiemética.

El fármaco representante de este grupo es la cinitaprida que se administra a una dosis de 1 mg tres veces al día por vía oral. Actúa estimulando la liberación de acetilcolina a nivel intestinal, por lo que ejerce un efecto colinérgico indirecto. La cinitaprida se emplea en gastroparesia y en el reflujo gastroesofágico, ya que aumenta el peristaltismo esofágico y aceleran el vaciamiento gástrico.

Sus efectos secundarios son escasos. No obstante, puede producir alteraciones a nivel del SNC como, por ejemplo, reacciones extrapiramidales.

Antagonistas de los receptores 5-HT3

Los antagonistas de los receptores 5-HT3 son los antieméticos más potentes disponibles en la actualidad. Son eficaces en la profilaxis de los vómitos inducidos por la quimioterapia y la radioterapia.

También se pueden administrar asociados a dexametasona intravenosa en un régimen profiláctico muy efectivo de los vómitos inducidos por quimioterapia que proporciona una gran potencia antiemética.

Los fármacos más representativos del grupo son el ondansetrón, el tropisetrón y el granisetrón. Su eficacia es muy semejante, aunque el granisetrón tiene la ventaja de poder ser administrado en una sola dosis por vía intravenosa.

Se pueden administrar por vía oral e intravenosa y sus efectos secundarios son, en general, leves y transitorios, siendo fármacos muy seguros. Pueden producir cefalea, estreñimiento e hipotensión.

Dosis habituales en adultos de algunos antieméticos

En la Tabla 1 se recogen las dosis y vías de administración en adultos de los antieméticos más utilizados.

LAXANTES

El estreñimiento es la incapacidad para defecar durante un periodo de tiempo, asociado a expulsión dificultosa de heces secas y de escaso volumen. Se ha consensuado que una frecuencia inferior a tres deposiciones semanales es estreñimiento. El estreñimiento puede ser agudo y crónico. El estreñimiento transitorio agudo (viajes, cambio de residencia, enfermedad que encama al paciente, etc.) carece de importancia, a diferencia del

Tabla 1. Dosis habituales en adultos de algunos antieméticos

FÁRMACO	VÍA	DOSIS
Ondansetrón	Vía oral Vía IV (infusión)	8 mg o 0,15 mg/kg 8 mg unos 30 min antes de quimioterapia o radioterapia
Metoclopramida	Oral o intravenosa	10 mg cada 6-8 h
Domperidona	Oral	10 mg cada 6 h
Clorpromacina	Oral Intravenosa	10-25 mg cada 6 h 25 mg cada 6 h
Tietilperazina	Oral Intravenosa	10 mg cada 8-24 h 2 mg cada 8-24 h

estreñimiento crónico, también llamado primario o idiomático porque no es debido a otras enfermedades.

Como medidas generales para combatir el estreñimiento se recomienda aumentar la ingestión de fibra, la toma de líquidos y el ejercicio físico diario, ya que el estreñimiento suele deberse a una alimentación inadecuada o a la ausencia de actividad física. Otras medidas prácticas incluyen la regularidad en acudir al inodoro y el uso de alzas bajo los pies al sentarse en él para favorecer la presión abdominal.

Existen diferentes tipos de fármacos laxantes: fibra y agentes formadores de masa, osmóticos, derivados del polietilenglicol, lubrificantes y reblandecedores y laxantes de contacto o irritantes.

Fibra y agentes formadores de masa

Actúan aumentando el volumen fecal y la motilidad colónica. Los más empleados del grupo son metilcelulosa y *Plantago Ovata.* El tratamiento con este tipo de laxantes es a largo plazo y complementario a las modificaciones higiénico-dietéticas o a otros laxantes. Su principal efecto secundario es la flatulencia.

Laxantes osmóticos

Aumentan la carga osmótica intraluminal, atrayendo agua al colon, diluyendo las heces y acelerando el tránsito, por tanto, aumentan el volumen y la fluidez de las heces.

Los fármacos más usados de este grupo son la lactulosa y el lactitol. Además de por su efecto laxante, se utilizan para reducir la absorción de amonio en la encefalopatía hepática.

El efecto laxante se produce a las 8-10 horas de la administración oral de 10-20 g (es necesario ir aumentando la dosis con el tiempo).

Como efectos adversos pueden producir flatulencia y distensión abdominal. Generalmente estos efectos son leves y transitorios pudiéndose emplear en ancianos, personas diabéticas y en embarazadas. En la actualidad, son los laxantes más utilizados en la práctica clínica.

Polietilenglicol y derivados

Se emplean casi exclusivamente en preparación colónica para cirugía, radiología o colonoscopia. Tienen el inconveniente de precisar grandes volúmenes de agua (más de dos litros) y la ventaja del comienzo rápido de su acción laxante y su eficacia. A veces, unido a otras medidas, se usan en el tratamiento del fecaloma del anciano.

Lubrificantes y reblandecedores de las heces

Estos fármacos actúan ablandando el contenido intestinal y/o favoreciendo su expulsión. El más usado es el aceite de parafina oral, pero debido a sus efectos secundarios, entre los que se incluyen las neumonías aspirativas del compuesto oleoso, se desaconseja su uso en algunos grupos de población como los ancianos.

Los supositorios de glicerina proporcionan una ayuda lubricante en ancianos con disquecia para vaciar el recto.

Los microenemas reblandecedores de las heces pueden ser útiles de forma puntual y, a veces, los enemas de agua sola o con glicerina o parafina pueden ser necesarios para evacuar fecalomas, o para ayudar a su fragmentación.

Laxantes de contacto o irritantes

Son el grupo más clásico de laxantes, en el se encuentran fármacos como el aceite de ricino, derivados antraquinónicos (sen, cáscara sagrada, aloe, frángula y ruibarbo) y polifenoles (fenolftaleína y bisacodilo).

Estimulan la peristalsis por irritación directa del músculo liso intestinal. Producen acúmulo de líquido intestinal y efecto laxante. Son muy usados, sobre todo de forma subrepticia, ya que están contenidos en infinidad de fórmulas vegetales disponibles en herboristerías o en farmacias.

Además de poder causar melanosis coli (pigmentación negruzca de la mucosa intestinal), tienen otros efectos secundarios (deshidratación, lipotimia, retortijones, heces líquidas, urgencia rectal, enteritis incluso con atrofia de vellosidades intestinales, etc.) y originan acostumbramiento. No se han de administrar sin prescripción y sólo están indicados de forma temporal en algunas situaciones especiales (para evitar la maniobra de Valsalva en ciertos pacientes con antecedente de infarto agudo de miocardio reciente, para promover una defecación menos molesta en algunas circunstancias como, por ejemplo, episiotomía, fisura o absceso anal, etc.).

ANTIDIARREICOS

La diarrea se considera aguda cuando su duración es menor de cuatro semanas y puede ser la respuesta intestinal a diferentes situaciones como infecciones, reacciones adversas a medicamentos, enfermedad inflamatoria intestinal o isquemia. Aunque existen múltiples causas, la mayoría son de procedencia infecciosa, y la diarrea suele asociarse a otros síntomas y signos como náuseas, vómitos, retortijones, fiebre, deposiciones sanguinolentas y urgencia defecatoria. La mayoría de los casos tienden a autolimitarse en 2-3 días, por lo que no

precisan terapia alguna, siendo lo más importante mantener un buen estado de hidratación del paciente.

Para el alivio de los síntomas en la diarrea aguda, el fármaco antidiarreico de elección es la loperamida, que es un opiáceo sintético que inhibe la motilidad intestinal incrementando la absorción de líquidos, reduciendo la urgencia, la frecuencia y el volumen de las deposiciones. La dosis inicial es de 4 mg para continuar con 2 mg después de cada deposición líquida sin sobrepasar los 16 mg al día. La loperamida debe ser evitada en casos de sospecha de colitis inflamatoria. En dicha situación clínica conviene averiguar la etiología e instaurar el tratamiento lo antes posible.

El tratamiento antibiótico en la diarrea aguda infecciosa es uno de los aspectos más controvertidos. Se estima que está sólo indicado en el 5% de los casos. No obstante, hay situaciones en las que existe consenso para su uso. Todos los pacientes con diarrea por *Shigella* suelen recibir tratamiento antibiótico, ya que acorta la duración de la enfermedad y puede impedir el contagio de la infección a otras personas.

En cuanto a la infección por *Salmonella*, es necesario que reciban tratamiento antibacteriano los pacientes con fiebre, signos de toxicidad sistémica y cuadro disenteriforme (diarrea sanguinolenta). Puede causar bacteriemia en el 2-14% de los casos. En general, todos los pacientes con salmonelosis intestinal lo suficientemente grave para requerir hospitalización deberían ser tratados con antimicrobianos. La infección por *Campylobacter jejuni*, en principio, no es aconsejable tratar.

En cuanto a la diarrea por *Clostridium difficile* causada por la administración de clindamicina y otros antibióticos por alteración de la flora intestinal, la primera medida en pacientes con diarrea leve. Cuando el cuadro clínico es más grave, se dispone de dos antibacterianos de eficacia similar: metronidazol y vancomicina (esta última por vía oral).

En general, la elección del tratamiento antibiótico de una diarrea aguda debería estar basado en la identificación del germen y el antibiograma, pero al precisarse para ello un tiempo que oscila entre tres y cinco días, en la mayoría de los casos se instaura un tratamiento empírico. Para este tratamiento, las fluoroquinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino) son de elección por su amplio espectro de acción frente a bacterias patógenas intestinales, su rápida acción bactericida y su inocuidad frente a la flora fecal anaerobia (Ver Tabla 2).

Se considera que una diarrea es crónica cuando se mantiene durante más de cuatro semanas. La etiología de la diarrea crónica puede ser muy variada: infecciones crónicas o recidivantes, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis microscópicas, ingesta de fármacos, cirugía, enfermedades endocrinas, abuso de laxantes, radioterapia previa y diarrea paradójica por cáncer de colon.

El tratamiento en cada caso después de un proceso diagnóstico ha de ser el específico para cada situación. Pero existe un importante grupo de pacientes, que alcanza del 30 al 60% de los que son estudiados por diarrea crónica, en los que tras la realización de una batería completa de pruebas no se consigue identificar una enfermedad orgánica. Suelen asociar dolor abdominal, presentan cuadros de larga evolución y son diagnosticados como una forma del síndrome del intestino irritable.

Al igual que en la diarrea aguda, el tratamiento sintomático más empleado en la diarrea crónica es la loperamida a dosis de 2 mg cada 4-8 horas. Este fármaco consigue reducir el volumen y la frecuencia de las deposiciones. La loperamida inicia su acción en una hora tras ser administrada. Se absorbe un 40%, se metaboliza en el hígado a compuestos inactivos en un 50%. Su vida media es de 7-14 horas y se excreta, mayoritariamente, por las heces (40%) de forma inalterada.

OTROS FÁRMACOS

Por último, existen otros grupos de fármacos que también se pueden incluir dentro de la farmacología del aparato digestivo como por ejemplo los antiflatulentos y los protectores hepáticos.

Los antiflatulentos se administran cuando el paciente refiere malestar y distensión abdominal causados por "demasiado gas" y que constituyen algunas de las

Tabla 2. Algunos antibióticos usados en diarrea aguda infecciosa

FÁRMACO	DOSIS	TRATAMIENTO	AGENTE
Doxicicilina	100 mg/12 h	3 días	*Vibrio cholerae*
Ciprofloxacino	500 mg/12 h	5 días	*Shigella* y *Salmonella*
Eritromicina	250 mg/ 6 h	5 días	*Campylobacter*
Azitromicina	500 mg/24 h	3 días	*Campylobacter*
Metronizadol	125 mg/6 h	10 días	*Clostridium difficile*
Vancomicina	500 mg/8 h	5 días	*Clostridium difficile*

molestias gastrointestinales que se encuentran con más frecuencia en la práctica clínica. Sin embargo, a la vista de estudios recientes, no hay ninguna evidencia de que el gas intestinal en exceso sea la causa primaria de la distensión. La infusión intestinal de gas provoca mucho más malestar en los individuos que refieren distensión que en los controles y se ha demostrado que estos individuos tienen una mayor respuesta de dolor a la distensión abdominal. En consecuencia, el problema básico cuando se refiere hinchazón abdominal parece ser una sensibilidad inusual a la distensión abdominal.

La simeticona (dimeticona activada) es el compuesto que más se emplea en este tipo de molestias y el tratamiento con él después de cada comida, junto a la restricción de bebidas con gas y alimentos que producen más gas en el colon, sería el más adecuado para este trastorno.

En cuanto a su mecanismo de acción, la simeticona actúa disminuyendo la tensión superficial de las burbujas de gas y lo dispersa, así como previniendo las bolsas de gas en el tracto gastrointestinal.

Se administra por vía oral, la dosis usual es de 22,5 mg cuatro veces al día en lactantes. En niños menores de 10 años, 45 mg cuatro veces al día y en niños mayores de 12 años y adultos, 45-90 mg después de las comidas y al acostarse sin sobrepasar los 500 mg al día. Sus efectos adversos son raros, leves y transitorios (estreñimiento moderado).

Los protectores hepáticos son un grupo heterogéneo de fármacos, formado por dadores de grupos SH, como la ademetionina indicada en hepatopatías tóxica y etílica, y en colestasis intrahepática. Se administra por vía intravenosa e intramuscular.

RESUMEN

- Los principales fármacos antieméticos actúan bloqueando receptores dopaminérgicos D2 o serotoninérgicos 5-HT3. Los antieméticos antagonistas de receptores D2 son los más utilizados en la actualidad. Es preciso tener en cuenta que la mayoría de ellos puede producir como efectos adversos sedación y somnolencia, por lo que habrá que indicarle al paciente que tenga precaución si va a conducir o manejar maquinaria peligrosa.
- Las medidas higiénico-dietéticas, como aumentar la ingesta de fibra y líquidos, realizar ejercicio físico diariamente, etc., son la primera recomendación en el tratamiento del estreñimiento crónico idiopático.
- Los laxantes de contacto o irritantes no se deben usar debido a sus posibles efectos secundarios y a que producen acostumbramiento. Es importante conocer que los laxantes obtenidos de plantas no siempre son inocuos, de hecho algunos de ellos pertenecen al grupo de los laxantes irritantes. Los laxantes osmóticos y aportadores de fibra son los más fisiológicos dentro de este grupo de medicamentos y los más usados en la práctica clínica.
- La mayoría de los episodios de diarrea aguda son autolimitados y no requieren más tratamiento que el mantenimiento de una buena hidratación en el paciente. En las diarreas agudas bacterianas es necesario emplear antibióticos en determinadas circunstancias para prevenir la sepsis, acortar la duración del episodio y evitar el contagio de la infección.
- En las diarreas crónicas de causa desconocida (la mayoría son de causa funcional), es útil el tratamiento sintomático con loperamida. No se suele usar loperamida en las diarreas agudas cuando se den deposiciones sanguinolentas o se sospeche colitis inflamatoria.

BIBLIOGRAFÍA

– Berenguer J. Gastroenterología y hepatología. Barcelona: Elsevier; 2002.

– Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.

– Sleisenger MH, Fordtran JS, Feldman M, Scharschmidt BF. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 7ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2004.

– Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

BLOQUE

VII

FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

30 Fármacos antiasmáticos

31 Fármacos antitusígenos, expectorantes y mucolíticos

30 Fármacos antiasmáticos

Pilar García Navalón

Objetivos

- Identificar las principales características del asma e identificar los métodos y medios que ayudan en su diagnóstico.
- Describir cómo se puede hacer un abordaje integral de esta patología.
- Justificar la necesidad de una adecuada educación sanitaria al paciente y a su familia como la mejor estrategia para el control de la enfermedad, el cumplimiento terapéutico, así como para la prevención y el tratamiento de las crisis asmáticas.
- Reconocer las principales características farmacológicas de los antiasmáticos.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas caracterizada por una obstrucción generalizada y variable de las mismas, reversible de manera espontánea o después del tratamiento, que cursa con aumento de la respuesta de las vías aéreas (hiperreactividad bronquial) frente a una gran variedad de estímulos y episodios recurrentes de obstrucción bronquial de diferente intensidad. Se caracteriza clínicamente por accesos de tos, disnea y sibilancias de duración variable y que suelen empeorar por la noche, y con periodos entre crisis asintomáticos. Es una patología crónica que se puede padecer a cualquier edad.

El impacto sanitario, social y económico del asma bronquial es muy importante, ya que en la infancia afecta al rendimiento escola. En la edad adulta afecta al rendimiento laboral y en los pacientes de edad avanzada puede llegar a ser incapacitante y reducir la expectativa de vida si no se adoptan las medidas oportunas. La enfermedad asmática genera un número elevado de consultas en atención primaria, frecuentación de los servicios de urgencia, hospitalizaciones, asistencias domiciliarias y supone alrededor del 10% de gasto del capítulo dedicado a los recursos farmacéuticos.

Durante los últimos años, se ha registrado un aumento de la morbilidad y la mortalidad por asma bronquial. Los estudios más recientes han puesto de manifiesto el infradiagnóstico y el tratamiento inadecuado en muchos casos, lo que unido a la falta de cumplimiento terapéutico por parte de un gran número de pacientes y el escaso conocimiento y/o adiestramiento en las técnicas de administración de los fármacos necesarios, hacen del asma bronquial una enfermedad con fracasos terapéuticos frecuentes, que se reflejan en sus exacerbaciones y en su mal control cuando, paradójicamente, ambos aspectos pueden prevenirse con un tratamiento adecuado y continuado.

Por tanto, aunque queda claro que el diagnóstico, la evaluación, el tratamiento y el seguimiento del paciente asmático son importantes, no lo son menos la formación de los profesionales, la participación de enfermería, la coordinación con otros niveles asistenciales y, sobre todo, la educación sanitaria del asmático. Estos aspectos son esenciales para obtener un buen control de esta patología.

La alta prevalencia del asma junto a la necesidad de una atención integral y continuada hacen de la atención primaria el ámbito idóneo para el diagnóstico precoz, el tratamiento y el seguimiento de la mayoría de las personas con asma bronquial. El asma puede comenzar a cualquier edad, aunque es más frecuente en los niños (es la primera patología crónica en la infancia). En España, según los distintos estudios realizados, se acepta una prevalencia del 5%, con tasas del 10% en los niños y del 3-4% en los adultos. La incidencia estimada es de 100.000 nuevos casos cada año.

Las remisiones del asma ocurren, predominantemente, en la segunda y tercera décadas de la vida. La prevalencia de la enfermedad asmática varía de unas zonas geográficas a otras. Distintos estudios han podido demostrar que dentro de una misma región geográfica el asma es más frecuente en las zonas urbanas que en el medio rural.

El fenómeno por el que el asma tiene una prevalencia mayor en los varones durante la infancia y en las mujeres a partir de los 30-40 años es todavía desconocido.

CLASIFICACIÓN, FACTORES DE RIESGO, DIAGNÓSTICO Y CLÍNICA DEL ASMA

Clasificación

El asma se puede clasificar por su etiología y por su frecuencia, gravedad y patrón de obstrucción al flujo aéreo.

- Clasificación etiológica: se basa en la identificación o no de un agente causal.
  - Asma extrínseca, alérgica o atópica: los principales agentes causales son los alergenos inhalados, entre los que destacan antígenos de ácaros del polvo, pólenes, pelo de animales, hongos, etc. Frecuentemente, se asocia con historia personal y/o familiar de enfermedad alérgica (Ver Imagen 1).
  - Asma intrínseca o criptogénica: cuando no se puede identificar ninguna causa ambiental en su génesis.

- Clasificación basada en la frecuencia (intermitente o persistente), gravedad (leve, moderada, grave) y patrón de obstrucción al flujo aéreo (según FEM -flujo espiratorio máximo- y FEV1 -volumen espiratorio máximo en un minuto-): es de gran utilidad, ya que se correlaciona con el índice de inflamación de las vías aéreas, permite establecer niveles de la enfermedad y facilita el diseño de un tratamiento escalonado para el control del paciente asmático.

Imagen 1. El pelo de ciertos animales puede agravar el asma

Factores de riesgo

La inflamación es la base patogénica de la enfermedad asmática, mientras que la obstrucción bronquial (y, por consiguiente, la resistencia al flujo aéreo) y la hiperreactividad bronquial son fenómenos secundarios al proceso inflamatorio.

Hay que evitar la confusión entre los agentes etiológicos de la enfermedad asmática (ya comentados) y los agentes desencadenantes o predisponentes, que son los que precipitan la obstrucción y la hiperreactividad bronquiales, provocando agudizaciones o crisis en momentos determinados de la evolución de la enfermedad.

Entre los principales factores desencadenantes destacan el esfuerzo físico, ciertos medicamentos como los AINE, las infecciones respiratorias víricas, contaminantes ambientales, factores emocionales y los propios alergenos, que son los más importantes.

Diagnóstico y clínica

El diagnóstico del asma bronquial se basa en la historia clínica, el examen físico y las pruebas de función pulmonar. Comprende secuencialmente la identidad, gravedad y etiología de la enfermedad.

- Historia clínica: los signos y síntomas guía son: disnea, sibilancias, tos seca e irritativa y opresión torácica. Es típico su empeoramiento por la noche y a primeras horas de la mañana.
- Examen físico: estos pacientes pueden presentar sibilancias, taquipnea, tiraje intercostal, alteraciones del ritmo cardiaco, cianosis o silencio auscultatorio.
- Pruebas funcionales respiratorias: las de mayor valor son la espirometría con test broncodilatadores y las pruebas de provocación bronquial inespecíficas.

FÁRMACOS ANTIASMÁTICOS

El tratamiento farmacológico se basa, fundamentalmente, en combatir la inflamación, para lo que se emplean fármacos antiinflamatorios (corticoides, básicamente, y en algún caso cromonas), mientras que los broncodilatadores se usan como sintomáticos (también llamados de alivio o "de rescate").

La vía inhalatoria es de elección para la administración de la mayoría de fármacos. Es conveniente que los profesionales sanitarios dominen la técnica de utilización (para realizar una educación sanitaria eficiente al asmático), las ventajas e inconvenientes y los criterios de elección de estos sistemas (Ver Anexo).

El tratamiento debe adaptarse al nivel de gravedad de la enfermedad y modificarse de forma escalonada (en función de ésta) para conseguir el control óptimo con la menor medicación posible.

Broncodilatadores

Dentro de este grupo de fármacos antiasmáticos se encuentran los estimulantes ß$_2$-adrenérgicos, los anticolinérgicos, las metilxantinas y los antagonistas de leucotrienos. Los dos primeros subgrupos han sido objeto de estudio en otros capítulos del libro.

Estimulantes ß2-adrenérgicos
Son los broncodilatadores más potentes. Se prefiere la vía inhalatoria y según su vida media se pueden clasificar en dos grupos:

ß2-adrenérgicos de vida media corta
Los más usados son la terbutalina y el salbutamol.

Indicaciones:

- Como fármacos "de rescate" cuando aparecen síntomas.
- Durante las crisis asmáticas.
- En la prevención del asma de esfuerzo. Se administran 15 minutos antes del ejercicio.
- Para realizar la prueba broncodilatadora.

ß2-adrenérgicos de vida media larga
Para administración por vía inhalatoria se dispone en la actualidad de dos fármacos: el salmeterol (50 µg/12 h) y el formoterol (12-24 µg/12 h). También existen comercializadas formas retardadas por vía oral de terbutalina y salbutamol. No han de utilizarse como fármacos "de rescate".

Están indicados como tratamiento adicional a los corticoides inhalados y en la prevención del asma de esfuerzo (sólo la forma inhalada).

Anticolinérgicos
Existen dos fármacos anticolinérgicos comercializados en España en forma inhalada, el bromuro de ipratropio y el bromuro de tiotropio de nueva introducción por lo que se hará referencia, fundamentalmente, al primer fármaco.

El bromuro de ipratropio tiene un efecto broncodilatador menor que el producido por los estimulantes ß2-adrenérgicos y su inicio de acción es más lento (efecto máximo a los 30-60 min).

Indicaciones:

- Como fármaco "de rescate" en niños menores de 2 años.
- Como fármaco broncodilatador de segunda elección, sobre todo, en mayores de 65 años.
- Como fármaco "de rescate" en caso de intolerancia a los estimulantes ß2-adrenérgicos.

Metilxantinas
Aunque se han empleado desde hace mucho tiempo en el tratamiento del asma, su uso hoy en día está cada vez más cuestionado, ya que son broncodilatadores de potencia media, con un estrecho margen terapéutico y con numerosas interacciones farmacológicas. El representante del grupo es la teofilina en comprimidos de acción retardada.

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición no selectiva de la fosfodiesterasa y la de los receptores de la adenosina, situados en la superficie celular.

Farmacocinética:

- Absorción: su absorción por vía oral es rápida y completa y alcanza una biodisponibilidad del 95%. La velocidad de absorción puede interferirse por varios factores (los alimentos la retrasan, se absorbe más rápidamente la dosis diurna, el pH alcalino aumenta su absorción, etc).
- Distribución: la teofilina, una vez absorbida, se distribuye equilibradamente entre los tejidos y el plasma, donde un 55% se une reversiblemente a las proteínas. El volumen de distribución está aumentado en niños prematuros y en pacientes con cirrosis hepática o acidosis. Disminuye con la obesidad, porque la teofilina no se difunde al tejido graso (se debe ajustar la dosis según el peso ideal y no el real). Atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta y pasa a la leche materna.
- Metabolismo: se metaboliza en un 90% en el hígado; el 10% restante se excreta por vía renal de forma inalterada.
- Excreción: se elimina por vía renal. La vida media de eliminación varía entre las 4 horas del niño y el adulto fumador, y las 8 horas del no fumador, y pueden aumentarla circunstancias como la insuficiencia cardiaca y la hepática.

Efectos adversos: la teofilina, a diferencia de otros broncodilatadores, tiene un estrecho margen terapéutico. Sus manifestaciones tóxicas pueden ser: alteraciones gastrointestinales, incluso con dosis terapéuticas, como vómitos, epigastralgia y diarrea; alteraciones nerviosas como temblor y agitación; cardiovasculares (arritmias), metabólicas y otras como erupciones cutáneas, reducción del tiempo de protrombina, etc.

Indicaciones:

- La presencia de síntomas nocturnos, como tratamiento adicional a los corticoides inhalados si no se pueden usar o fracasan los estimulantes ß2-adrenérgicos de vida media larga.
- Como fármaco broncodilatador de segunda elección.

Antagonistas de leucotrienos
El zafirlukast inhibe específicamente los receptores para leucotrienos, en especial, LTC4-LTE4; sus efectos son aditivos con los de los estimulantes ß2-adrenérgicos y es eficaz por vía oral. Parece ser que los antagonistas de leucotrienos asociados a los estimulantes ß2-adrenérgicos

pueden reducir los síntomas del asma y la administración de estos últimos. El montelukast es otro antagonista de leucotrienos también efectivo por vía oral.

Antiinflamatorios

Dentro del grupo de los fármacos antiasmáticos antiinflamatorios se encuentran los corticoides y las cromonas.

Corticoides

Son los antiinflamatorios más potentes y, actualmente, son la base del tratamiento de fondo en el asma. No tienen poder broncodilatador inmediato. Según su vía de administración, se pueden clasificar en:

Inhalados

La budesonida, beclometasona y la fluticasona. La utilización de cámara espaciadora es obligada cuando el sistema escogido es el inhalador en cartucho presurizado (ICP) (Ver Anexo).

Indicaciones: como tratamiento de base.

Orales

Los más empleados son la prednisona y la metilprednisolona, por su mínimo efecto mineralocorticoide y su vida media relativamente corta.

Indicaciones:

- Pautas cortas en agudizaciones.
- Como tratamiento continuado en pacientes con asma persistente grave.
- En las crisis moderadas y graves porque previenen las recidivas.

Parenterales

Los más utilizados son la hidrocortisona y la metilprednisolona por vía intramuscular o intravenosa, aunque esta última es preferible.

Indicaciones: sólo se administrarán en crisis, teniendo en cuenta que su acción no es inmediata.

Cromonas

Cromoglicato disódico y nedocromil sódico. Actúan reduciendo la liberación de mediadores de la inflamación por los linfocitos y basófilos y estabilizando su membrana. Son fármacos antiinflamatorios de menor potencia que los corticoides, no se absorben por vía oral y sólo se administran por inhalación (Ver Imagen 2).

Indicaciones: pueden ser útiles en el asma persistente en niños. Si no se controlan los síntomas, deberán ser sustituidos por corticoides inhalados.

- En la prevención del asma de esfuerzo administrando dos inhalaciones 15 minutos antes del ejercicio. Son menos eficaces que los estimulantes ß2-adrenérgicos.
- Como prevención del asma estacional.

Imagen 2. Los fármacos antiasmáticos se administran frecuentemente por vía inhalatoria

TRATAMIENTO GENERAL DEL ASMA

La estrategia global en el abordaje del asma se basa no sólo en un tratamiento farmacológico correcto, sino también en unas medidas generales de evitación que se suelen recomendar a todos los pacientes asmáticos y otras específicas (en función del alergeno causal), así como en una adecuada educación sanitaria. Estos últimos aspectos son tan importantes o más que el tratamiento farmacológico.

Medidas generales de evitación:

- Aconsejar no fumar y evitar la exposición al humo de otros fumadores, sobre todo, en el hogar.
- Evitar la exposición al polvo doméstico y a otros irritantes como lacas, insecticidas, pinturas, colonias, humos, etc.
- No es aconsejable tener animales domésticos en el hogar.
- Evitar la administración de fármacos que pueden producir asma.

Los objetivos del tratamiento son:

- Mejorar la calidad de vida del paciente.
- Controlar los síntomas.
- Prevenir y/o disminuir las exacerbaciones.
- Conseguir una capacidad ventilatoria lo más cercana posible a la normalidad.
- Prevenir el desarrollo de una obstrucción bronquial irreversible.

Para conseguir estos objetivos, es recomendable seguir un programa global de manejo del asma basado en los siguientes puntos:

- Implicación del paciente en el manejo, seguimiento y control de su enfermedad mediante programas de educación dirigidos a él y su familia.
- Monitorización periódica de la función pulmonar, con mediciones objetivas del flujo respiratorio máximo (FEM), que se relaciona bastante bien con el FEV1.
- Eliminación o control de los agentes causales o desencadenantes.
- Establecimiento de planes terapéuticos a largo plazo.
- Establecer planes terapéuticos para las exacerbaciones.
- Control y seguimiento regular del paciente.

El tratamiento escalonado del asma consiste en que la selección de las opciones terapéuticas se hace según la gravedad. Atendiendo a los aspectos clínicos y necesidades farmacológicas, se distinguen cuatro fases o grados de gravedad de la enfermedad asmática:

- Asma intermitente:
  - Estimulantes ß2-adrenérgicos de vida media corta.
  - Se puede utilizar bromuro de ipratropio en niños.
  - ß2 inhalados o cromonas antes del esfuerzo físico o de la exposición al alergeno.

- Asma persistente leve:
  - Corticoides inhalados: budesonida, beclometasona.
  - Niños: se suele utilizar nedocromil inhalado, pasando a corticoides inhalados si no mejoran.
  - Estimulantes ß2-adrenérgicos de corta duración inhalados (y/o bromuro de ipratropio en niños < 2 años) a demanda si hay síntomas (no más de 3 ó 4 veces al día).

- Asma persistente moderado:
  - Corticoides inhalados: budesonida, beclometasona.
  - Broncodilatador de larga duración, especialmente para síntomas nocturnos (estimulantes ß2-adrenérgicos de larga duración inhalados y/o teofilina).
  - Estimulantes ß2-adrenérgicos inhalados de corta duración y/o bromuro de ipratropio en niños < 2 años) a demanda si hay síntomas (no más de 3 ó 4 veces al día).

- Asma persistente grave:
  - Corticoides inhalados: budesonida, beclometasona.
  - Broncodilatador de larga duración (estimulantes ß2-adrenérgicos de larga duración inhalados y/o teofilina).
  - Corticoides orales a largo plazo.
  - Estimulantes ß2-adrenérgicos de corta duración inhalados (y/o bromuro de ipratropio en niños < 2 años) a demanda si hay síntomas.

En cuanto al tratamiento de la crisis asmática, éste se iniciará una vez valorada la gravedad de la crisis. Se administran estimulantes ß2-adrenérgicos por vía inhalatoria (en cámara -Ver Anexo- o nebulizados), siendo los fármacos de elección por su eficacia y rapidez broncodilatadora, y corticoides por vía parenteral u oral. Estos últimos reducen el edema y las secreciones, potencian la acción de los ß2-adrenérgicos y disminuyen los índices de ingreso y las recaídas a corto plazo.

RESUMEN

- El asma es una patología crónica e inflamatoria que se caracteriza por una obstrucción variable del flujo aéreo y una hiperreactividad de las vías respiratorias. Los síntomas incluyen disnea, tos, sibilancias y opresión en el pecho.
- El asma persistente o crónico se define como el asma que requiere tratamiento de mantenimiento.
- La crisis asmática o asma agudo se identifica por una exacerbación del asma subyacente que requiere tratamiento de urgencia o emergencia.
- Los antiinflamatorios y los broncodilatadores, utilizados fundamentalmente por vía inhalatoria, constituyen hoy día la piedra angular en el tratamiento escalonado de la enfermedad asmática.
- La educación sanitaria del asmático y de su familia es una estrategia para conseguir la participación activa del paciente en el cuidado de su enfermedad y en el cumplimiento terapéutico. Es necesario que sea un proceso interactivo, individualizado y adaptado a la capacidad de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Asma bronquial en atención primaria. Vol. II. 4ª ed. Madrid: Harcourt; 1999.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Trastornos respiratorios: Asma. En: Evidencia clínica: la fuente internacional de la mejor evidencia disponible para una atención efectiva en salud. Bogotá: Grupo Editorial Legis; 2002.
- Vademécum Internacional. Especialidades farmacéuticas y biológicas. Productos y artículos de parafarmacia. Métodos de diagnóstico. 42ª ed. Madrid: Medicom; 2006.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

ANEXO

Utilización de inhaladores en cartucho presurizado (ICP), cámaras de inhalación e inhaladores de polvo seco.

INHALADORES EN CARTUCHO PRESURIZADO (ICP) (Ver Imagen 1)

Instrucciones de uso

- Colocarse de pie o sentado para permitir la máxima expansión torácica.
- Destapar el inhalador, ponerlo en posición vertical (en forma de "L") y agitar suavemente para homogeneizar la solución, sujetándolo entre los dedos índice (arriba) y pulgar (abajo).
- Efectuar una espiración completa y colocar el inhalador a 4 cm de la boca (posición ideal) o en la boca, sellando la salida del aerosol con los labios.
- Inspirar lentamente por la boca evitando que la lengua interfiera la salida del medicamento.
- Una vez iniciada la inspiración, presionar el aerosol (una sola vez) mientras se sigue inspirando profundamente. Es muy importante realizar la pulsación del inhalador después de haber iniciado la inspiración.
- Retirar el inhalador de la boca, mantener la inspiración durante 10 segundos para facilitar la sedimentación del fármaco en el árbol bronquial y expulsar el aire lentamente.
- Si se precisan nuevas dosis de este u otro inhalador, esperar un mínimo de 30 segundos entre cada inhalación.
- Tapar el inhalador y enjuagar la boca al finalizar las inhalaciones.

Imagen 1. Cartucho presurizado

CÁMARAS DE INHALACIÓN

Instrucciones de uso

- Colocarse de pie o sentado para permitir la máxima expansión torácica.
- Destapar el inhalador y agitar.
- Acoplar el inhalador en el orificio de la cámara en posición vertical (en forma de "L") y realizar una espiración completa.
- Ajustar los labios a la boquilla de la cámara, efectuar una pulsación e inspirar lenta y profundamente.
- Retirar la cámara de la boca, aguantar la inspiración durante 10 segundos y expulsar el aire lentamente.
- Si se precisa más de una dosis del mismo fármaco, se admite hacer 2-3 pulsaciones para una misma inhalación.
- Retirar el ICP, taparlo y enjuagar la boca al finalizar la inhalación.
- Las cámaras deben limpiarse periódicamente con agua y jabón.
- Los niños pequeños y los ancianos pueden respirar a volumen corriente 4-6 veces.

INHALADORES DE POLVO SECO

Existen varios sistemas comercializados como Turbuhaler®, Accuhaler®, Handihaler®, Twisthaler® y Novolizer®. A continuación se detallan las instrucciones de uso de los dos primeros sistemas.

Instrucciones de uso

Turbuhaler® (Ver Imagen 2)

- Ponerse de pie o sentado para permitir la máxima expansión torácica.
- Retirar la tapa que cubre el inhalador, manteniéndolo en posición vertical.

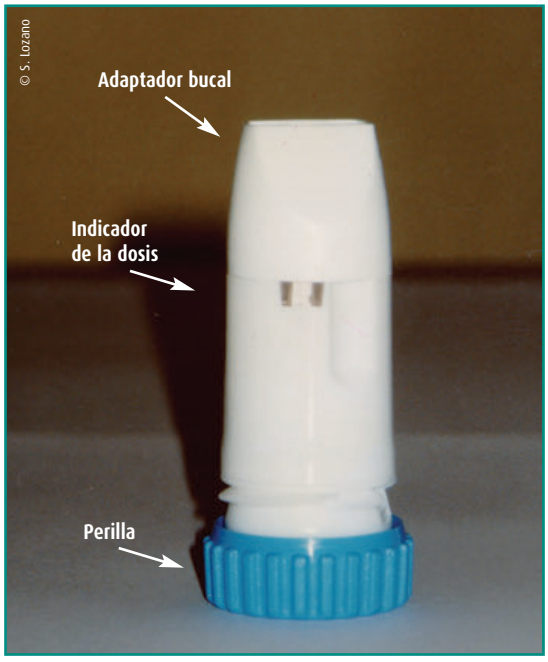


Imagen 2. Sistema Turbuhaler®

Imagen 3. Giro del inhalador hacia la derecha e izquierda

- Girar la base primero hacia la derecha y, a continuación, hacia la izquierda (posición original). Tras dicho movimiento se oirá un "clic" (Ver Imagen 3).
- Espirar profundamente manteniendo el inhalador alejado de la boca.
- Colocar la boquilla entre los labios, inspirar profunda y sostenidamente.
- Apartar el inhalador de la boca, mantener durante 10 segundos la inspiración y a continuación espirar lentamente.
- Tapar el inhalador y enjuagar la boca tras finalizar las inhalaciones.
- Cuando aparece una marca roja en el indicador, quedan 20 dosis.

Accuhaler® (Ver Imagen 4)

- Colocarse de pie o sentado para permitir la máxima expansión torácica.
- Abrir el inhalador retirando la carcasa externa.
- Deslizar la palanca hasta el tope: el inhalador ya se puede utilizar.
- Espirar, profundamente, manteniendo el inhalador alejado de la boca.
- Situar la boquilla en los labios, inspirar profunda y sostenidamente.
- Apartar el inhalador de la boca, mantener la inspiración durante 10 segundos y espirar lentamente.
- Cerrar el inhalador y enjuagar la boca al finalizar la inhalación.
- El dispositivo contiene un marcador con el número de dosis restantes.

Imagen 4. Sistema Accuhaler®

31 Fármacos antitusígenos, expectorantes y mucolíticos

Paloma Huerta Cebrián

Objetivos

- Diferenciar las características farmacológicas de los principales fármacos usados en el tratamiento de la tos.
- Describir los principales efectos secundarios que se producen como consecuencia de la administración de los antitusígenos más empleados.
- Conocer la utilidad de los fármacos con propiedades mucolíticas y expectorantes.

FÁRMACOS ANTITUSÍGENOS

La tos es un acto fisiológico, voluntario o reflejo, que tiene como objeto evitar la obstrucción de las vías respiratorias.

La tos se produce por la estimulación mecánica o química de los receptores localizados en la mucosa del tracto respiratorio (laringe, tráquea y bronquios). La inhalación de partículas extrañas o gases irritantes, la presencia de exudados e, incluso, cambios de la temperatura ambiental provocan la estimulación de estos receptores desencadenando impulsos aferentes. Estos impulsos llegan hasta el bulbo raquídeo, donde se encuentra el centro de la tos, región que coordina los impulsos eferentes que irán dirigidos a la epiglotis y a los músculos abdominales e intercostales, desarrollando la secuencia de la tos.

La secuencia de la tos se inicia con una inhalación de aire muy profunda. A continuación, se produce el cierre de la epiglotis, lo que origina que el aire quede aprisionado en los pulmones. Seguidamente, se produce la contracción de los músculos abdominales y los intercostales internos, aumentando la presión del tórax y de las vías respiratorias (hasta 100 mmHg). Como consecuencia de esta presión, la epiglotis se abre y el aire de los pulmones sale a presión hacia el exterior (puede alcanzar hasta 160 km/h).

Desde el punto de vista terapéutico, la tos productiva no debe ser inhibida, salvo en situaciones excepcionales, ya que está destinada a eliminar secreciones o cuerpos extraños. Por el contrario, la tos irritativa o improductiva es frecuentemente uno de los síntomas más molestos de las infecciones de las vías respiratorias superiores; no sólo aparece en los primeros estadios de catarros, gripe, faringitis y laringitis, sino que es el síntoma más persistente de estas afecciones, por lo que molesta al enfermo, impidiéndole descansar y dormir, siendo a veces peligrosa como en hemoptisis, hernias e insuficiencia cardiaca.

La característica más importante de la tos improductiva es su autoinducción: la rápida salida del aire expulsado en el golpe de tos irrita la mucosa del tracto, iniciando de nuevo el proceso. En algunas ocasiones se puede hacer productiva con la ayuda de expectorantes y mucolíticos.

La terapia antitusígena sólo debe emplearse cuando la tos es improductiva, como la que se presenta posterior a una infección viral y que al ser irritativa y seca no tiene ningún propósito fisiológico. Los fármacos antitusígenos pueden actuar periféricamente sobre las mucosas o centralmente deprimiendo el centro de la tos, por ello, se suelen clasificar en centrales y periféricos. No obstante, el mecanismo de acción de muchos antitusígenos no es totalmente conocido.

- Antitusígenos de acción periférica: lidocaína y benzonatato.
- Antitusígenos de acción central:
  - Opiáceos: codeína, dihidrocodeína.
  - No opiáceos: dextrometorfano, folcodina, noscapina y cloperastina.
  - Antihistamínicos.

Antitusígenos de acción periférica

La lidocaína se usa vía inhalatoria a través de nebulizadores o vaporizadores en neumonías muy graves y broncofibroscopias. Actúa sobre los receptores periféricos de la tos que están en la superficie de las vías respiratorias. La aparición de aspiración por anestesia de la glotis, taquiarritmias y broncoespasmo, entre otros efectos secundarios, hace que tenga que ser administrada con cautela y vigilancia.

El benzonatato se utiliza por vía oral, en procesos respiratorios agudos y crónicos tales como enfisema, asma, tuberculosis y neoplasias de pulmón. En tos irritativa que no mejora con monoterapia se suele asociar a dextrometorfano. Entre sus efectos secundarios destacan las alteraciones gastrointestinales, cefaleas y reacciones de hipersensibilidad.

Antitusígenos de acción central

Los más empleados son la codeína, dihidrocodeína y dextrometorfano (Ver Tabla 1).

La codeína es un derivado de la morfina que se caracteriza por tener menor potencia analgésica y depresora del SNC y baja capacidad de inducir farmacodependencia.

Es el antitusígeno más eficaz, y por ello el más utilizado, para el tratamiento sintomático de la tos no productiva y para la tos intensa refractaria a antitusivos no opiáceos.

Actúa como agonista sobre los receptores opioides, deprimiendo el centro de la tos localizado en el tronco del encéfalo.

Se absorbe bien por vía oral, siendo su semivida plasmática de unas 3 h y admitiendo un amplio margen de dosificación. La dosis más frecuente es de 10-20 mg cada 4-6 h.

El principal efecto adverso es la depresión respiratoria que puede agravar la situación de enfermos enfisematosos. También produce sedación, náuseas, vómitos, somnolencia, estreñimiento, miosis, retención urinaria,

Tabla 1. Principales antitusígenos de acción central

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS MÁS FRECUENTE. VÍA ORAL EN ADULTOS
Codeína	15 mg/4-6 h
Dihidrocodeína	10 mg/4-6 h
Dextrometorfano	15 mg/4-6 h

hipersensibilidad y palpitaciones. La dependencia no es un problema relevante durante su administración por periodos cortos. Hay que tomar precauciones en enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en pacientes con tratamiento de sedantes, antidepresivos e hipnóticos. No es aconsejable en menores de dos años.

La dihidrocodeína no ha demostrado ventajas comparada con la codeína y presenta similares efectos adversos.

El dextrometorfano es el antitusígeno más usado del grupo de los no opiáceos. Es un isómero del análogo de la codeína levorfanol. Presenta un efecto antitusivo similar a la codeína pero con pocos efectos depresores del SNC, bajo potencial de adicción y sin efecto analgésico. Ejerce su acción en el SNC elevando el umbral de la tos y se utiliza para el tratamiento sintomático de la tos irritativa no productiva, asociada a infecciones virales de vías respiratorias altas, siendo la alternativa al tratamiento de la tos en niños y pacientes a los que se le estén administrando otros fármacos que puedan interaccionar con la codeína.

La dosis más habitual es de 30 mg cada 6-8 h.

Los efectos secundarios son poco frecuentes, pero puede producir trastornos gastrointestinales, somnolencia, confusión y mareo. Hay que tomar precauciones en ancianos, diabetes mellitus, tratamiento con IMAO, embarazo y lactancia.

FÁRMACOS EXPECTORANTES Y MUCOLÍTICOS

Son muy numerosos los preparados comercializados con fines mucolíticos/expectorantes y su uso es muy extendido, a pesar de que actualmente todavía hay discrepancias respecto a su utilización, no habiéndose podido demostrar su eficacia en algunas enfermedades broncopulmonares.

La secreción traqueobronquial constituye, junto al componente ciliar, el sistema más importante de aclaramiento y limpieza de las partículas depositadas en las vías aéreas. Los constituyentes de esta secreción forman una mezcla compleja, compuesta en una mayor parte por agua (95%), glicoproteínas (2%), lípidos (1%) y otras proteínas en menor proporción.

La finalidad fundamental de la secreción traquebronquial es proteger a la mucosa de agentes infecciosos, polvo, gases irritantes, cambios de temperatura y humedad, etc. Sus principales propiedades físicas son la elasticidad y la viscosidad. En determinadas enfermedades broncopulmonares, surgen cambios en la composición y propiedades físicas del moco, aumentando el volumen de las secreciones, originando cambios cualitativos que condicionan una mayor viscosidad y pérdida del número efectivo de cilios transportadores.

Los mucolíticos/expectorantes son fármacos que se emplean cuando se producen cambios en la secreción, composición o naturaleza del moco, que dan lugar a una alteración de su viscoelasticidad. El objetivo es modificar las secreciones bronquiales y facilitar su expulsión. Se utilizan en todas aquellas circunstancias patológicas en las que exista una mucosidad espesa, viscosa y adherente que obstruya las vías respiratorias, provocando infección e insuficiencia respiratoria. En bronquitis crónicas, atelectasias, broncopatías y asma con abundante secreción compacta pueden ser efectivas teniendo en cuenta sus limitaciones y comprobando su efecto en cada paciente. Son ineficaces en infecciones broncopulmonares agudas.

El tratamiento farmacológico en los trastornos de la secreción traqueobronquial está encaminado a potenciar la eliminación de moco de las vías bronquiales con expectorantes y/o disminuir la viscosidad mediante la administración de mucolíticos.

Expectorantes

Potencian la eliminación de las secreciones traqueobronquiales, ya que aumentan el volumen hídrico del esputo o estimulan el reflejo de la tos, activando su expulsión.

Actúan de diferentes maneras: por mecanismo reflejo irritando la mucosa, por acción directa a nivel bronquial y por acción mixta. Así, según su mecanismo de acción se clasifican en tres grupos:

- Expectorantes de acción directa: aceites esenciales, bálsamos, sulfonamidas, anhídrido carbónico, vapor de agua y vapores de etanol.
- Expectorantes de acción refleja: saponinas, compuestos de amonio, citratos de sodio y potasio, y acetato potásico.
- Expectorantes de acción mixta: creosota y derivados yodados.

Las esencias y bálsamos se absorben bien por todas las vías, piel, mucosas y aparato digestivo, pero se emplean con frecuencia por vía inhalatoria en forma de vahos, ya que así se mantienen húmedas las mucosas bronquiales. Las resinas y los aceites volátiles que contienen, cuando se añaden al agua caliente o en vaporizadores, se evaporan y su inhalación ejerce un efecto sedante en las mucosas. Destacan las esencias de eucalipto y mentol cuya eficacia antitusígena es dudosa.

La mayoría de estas sustancias no han demostrado su capacidad de inducir la expectoración y en algunos casos, como en los derivados yodados, producen irritación de vías respiratorias y aparición de hipotiroidismo tras la administración crónica.

A veces, el paciente no expectora bien por dolor o cirugía y hay que ayudarle con fisioterapia y administración de analgésicos.

Mucolíticos

Son sustancias con capacidad de destruir las distintas estructuras físico-químicas de las secreciones bronquiales anormales, consiguiendo una disminución de la viscosidad y de esta forma facilitan su eliminación con la tos.

A pesar de que las patologías en las que más se prescriben estos fármacos son las broncopatías agudas, no se ha demostrado realmente su eficacia. Así mismo, su utilización en broncopatías crónicas está justificado sólo si hay mejoría en los pacientes tratados.

Los efectos de los mucolíticos se producen a nivel de la mucosidad bronquial, por eso no están recomendados en afecciones respiratorias que afectan a vías altas, donde una adecuada hidratación podría ser suficiente. Pueden actuar a diferentes niveles: disminuyen la tensión superficial, alteran las fuerzas de asociación intermolecular y rompen las fuerzas de cohesión intramolecular.

Los mucolíticos se pueden clasificar en tres grupos (Ver Tabla 2):

- Derivados azufrados: carboximetilcisteína, N-acetilcisteína y mercaptoetan-sulfonato sódico (MESNA).
- Derivados enzimáticos: tripsina y desoxirribonucleasa (dornasa α).
- Derivados sintéticos: bromhexina y ambroxol.

A continuación se describen los principales aspectos de los mucolíticos más empleados en clínica: N-acetilcisteína, desoxirribonucleasa, bromhexina y ambroxol.

El primero de ellos, la N-acetilcisteína, fue introducido en clínica a finales de los años 60 del siglo pasado, una vez comprobadas las propiedades mucolíticas de la L-cisteína.

Es uno de los fármacos más usados y conocidos en los trastornos de la secreción bronquial. Su mecanismo mucocinético se basa en la ruptura de los puentes disulfuro, lisis de mucoproteínas y disminución de la adhesividad de las secreciones. Es activo por todas las vías, su absorción es rápida por vía oral, pero también es frecuente su administración inhalatoria y sistémica.

Tabla 2. Principales mucolíticos

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS MÁS FRECUENTE. VÍA ORAL EN ADULTOS
Acetilcisteína	200 mg/8 h
Ambroxol	30 mg/8-12-6 h
Bromhexina clorhidrato	4-8 mg/8 h

Diferentes estudios demuestran la mejoría observada en pacientes con bronquitis crónica, posterior al tratamiento con N-acetilcisteína. También se han demostrado sus propiedades antioxidantes, pero no se obtienen resultados concluyentes al respecto, siendo necesario establecer más estudios. Está indicado con fines preventivos en la EPOC. Este compuesto también se usa, de forma efectiva, por vía intravenosa como antídoto para la intoxicación severa por paracetamol.

Entre sus efectos secundarios destacan: náuseas, vómitos y alteraciones gastrointestinales, cuando se administran por vía oral. Cuando se utiliza en forma de aerosol puede provocar broncoespasmo, siendo necesario un tratamiento previo con un broncodilatador en asmáticos y en EPOC.

La desoxirribonucleasa o dornasa α se obtiene por técnica recombinante y reduce la viscosidad y adhesividad del esputo al romper el ADN producido por los neutrófilos, mejorando la función pulmonar en pacientes con enfermedades respiratorias ligeras o moderadas. Se ha demostrado su utilidad en caso de secreciones viscosas con moco purulento que taponan las vías aéreas. Está especialmente indicado en fibrosis quística y se está investigando su eficacia en otras enfermedades respiratorias.

Se usa en forma de aerosol 1-4 veces al día (2.500 U/día). Como efectos adversos puede producir broncoespasmo, hipersensibilidad, ronquera, laringitis y faringitis.

La bromhexina y el ambroxol son fármacos muy empleados en pacientes con trastornos respiratorios; no obstante, existe mucha controversia respecto a su eficacia.

Reducen la viscosidad y activan el sistema mucociliar acelerando el tránsito de las secreciones. También se les adjudica una cierta acción expectorante. Se utilizan en bronquitis crónica y en EPOC. En general, son fármacos bien tolerados y sólo se han descrito alteraciones gastrointestinales, como pirosis, dispepsias, náuseas y vómitos, por lo que deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica. Por otra parte, se considera que el agua es de gran eficacia como fluidificante, especialmente en pacientes deshidratados, impidiendo la desecación del moco bronquial cuando las secreciones son muy espesas.

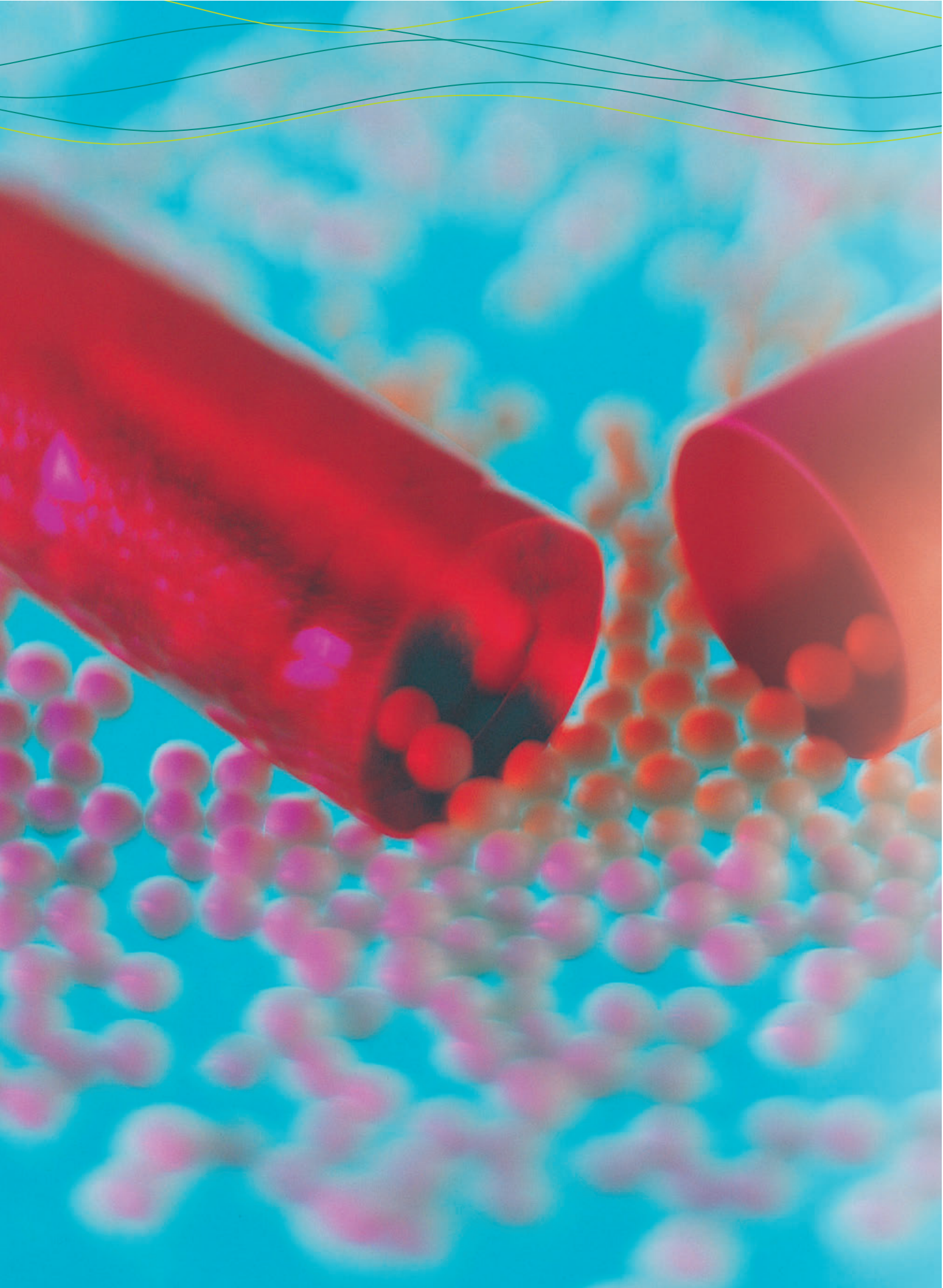
Los mucolíticos no han demostrado su eficacia clínica, es por ello que se insiste en que el abordaje terapéutico de las patologías respiratorias que componen una hipersecreción y/o retención de moco bronquial ha de orientarse al mantenimiento de una adecuada hidratación del paciente, a la práctica de inhalaciones de vapor y medidas de fisioterapia, así como a la utilización de broncodilatadores o antiinfecciosos en casos necesarios.

RESUMEN

- Desde el punto de vista terapéutico, la tos productiva no debe ser inhibida, salvo en situaciones excepcionales, ya que está destinada a eliminar secreciones o cuerpos extraños. La terapia antitusígena sólo tiene que utilizarse cuando la tos es improductiva, como la que se presenta posterior a una infección viral y que al ser irritativa y seca no tiene ningún propósito fisiológico.
- La codeína es un derivado de la morfina que se caracteriza por tener menor potencia analgésica y depresora del SNC y baja capacidad de inducir farmacodependencia. Es el antitusígeno más eficaz y, por ello, el más utilizado para el tratamiento sintomático de la tos no productiva y para la tos intensa refractaria a antitusivos no opiáceos.
- El dextrometorfano ejerce su acción en el SNC elevando el umbral de la tos y se usa para el tratamiento sintomático de la tos irritativa no productiva, asociada a infecciones virales de vías respiratorias altas, siendo la alternativa al tratamiento de la tos en niños y pacientes con interacciones a la codeína.
- Los expectorantes potencian la eliminación de las secreciones traqueobronquiales, ya que aumentan el volumen hídrico del esputo o estimulan el reflejo de la tos, activando su expulsión. A veces, el paciente no expectora bien por dolor o cirugía y hay que ayudarle con fisioterapia y administración de analgésicos.
- Los mucolíticos son sustancias con capacidad de destruir las distintas estructuras físico-químicas de las secreciones bronquiales anormales, consiguiendo una disminución de la viscosidad y de esta forma facilitar su eliminación con la tos. Los mucolíticos no han demostrado su eficacia clínica, por lo que se insiste en que el abordaje terapéutico de las patologías respiratorias que componen una hipersecreción y/o retención de moco bronquial debe orientarse al mantenimiento de una adecuada hidratación del paciente, a la práctica de inhalaciones de vapor y medidas de fisioterapia, así como a la utilización de fármacos broncodilatadores o antiinfecciosos en casos necesarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Castells S, Hernández-Pérez M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Mosquera González JM, Galdos Anuncibay P. Farmacología clínica para enfermería. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.



BLOQUE

VIII

FARMACOLOGÍA ENDOCRINA Y METABÓLICA

32 Fármacos antidiabéticos

33 Hormonas sexuales

34 Hormonas hipofisarias y tiroideas

35 Vitaminas

32 Fármacos antidiabéticos

Mª Piedad Marín-Barnuevo y Fabo

Objetivos

- Distinguir los distintos tipos de diabetes.
- Reconocer las distintas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes.
- Conocer las principales características farmacológicas de la insulina y los distintos tipos de insulina.
- Informar al paciente diabético sobre la forma adecuada de administración de insulina y sus efectos adversos y cómo paliarlos cuando sea posible.
- Saber las principales características farmacológicas de los distintos grupos de antidiabéticos orales.

INTRODUCCIÓN

La diabetes se caracteriza, básicamente, por una alteración global del metabolismo de carbohidratos acompañada de hiperglucemia y glucosuria, apareciendo también importantes alteraciones en el metabolismo de proteínas y lípidos.

Existen dos tipos de diabetes mellitus: la diabetes tipo 1 (DM1), antes llamada diabetes infantojuvenil o insulinodependiente, y la diabetes tipo 2 (DM2), que suele manifestarse en la edad adulta. La prevalencia de la DM2 está muy por encima de la de la DM1, no llegando a un 10% del total de los diabéticos los que se ven afectados por esta última.

La DM1 parece estar causada, fundamentalmente, por un proceso autoinmune en el que se destruyen las células ß-pancreáticas; como consecuencia no se secreta insulina y el tratamiento consistirá en la administración exógena de esta hormona.

En la DM2 o no insulinodependiente se produce una resistencia a la acción de la insulina en los receptores y una secreción compensatoria inadecuada. Este tipo de diabetes, a veces, se controla con la dieta y si no es posible el control se administran antidiabéticos orales y en última instancia se recurre a la insulina.

Las medidas higiénico-dietéticas forman parte del tratamiento de la diabetes, como primer escalón en la DM2 y como coadyuvante en el tratamiento de la DM1.

La insulina y los antidiabéticos orales son los tipos de fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes en la actualidad. La elección de un antidiabético oral u otro o de una u otra insulina se hará siempre de forma individual en función de las necesidades y situación del paciente. Además, es importante valorar las asociaciones terapéuticas, cada vez más empleadas y con mejores resultados, bien entre antidiabéticos orales, bien entre insulinas o entre insulinas con antidiabéticos orales.

INSULINA

En 1922, Banting y Best consiguen por primera vez una preparación insulínica, hecho éste que va a conmocionar el desarrollo y evolución de la diabetes al tener por fin un tratamiento. En 1927, la utilización de insulinas rápidas ya se ha extendido y entre los años 1937 y 1945 van haciéndolo las insulinas retardadas, que permiten un tratamiento más separado a lo largo del día, gracias a Hagendorn.

Desde estos comienzos hasta la actualidad, los avances han sido constantes, así, las primeras insulinas de origen porcino o bovino provocaban la aparición de anticuerpos y en muchos casos importantes reacciones de inmunogenicidad. En 1972 se presentan por primera vez las insulinas monocomponentes (MC), altamente purificadas y libres de residuos, como la proinsulina, lo que supone un gran avance al conseguir disminuir los problemas inmunológicos que originaban las primeras insulinas.

En 1978 se empieza a trabajar e investigar en las insulinas de composición similar a las humanas y es en 1983 cuando las insulinas de origen biotecnológico genético análogas a la humana empiezan a generalizar su uso. La insulina es una proteína formada por dos cadenas de aminoácidos, la cadena A con 21 aminoácidos y la cadena B con 30; ambas cadenas se encuentran unidas por dos puentes disulfuro. Además, la cadena A tiene un puente interno del mismo tipo. La integridad de la molécula es indispensable para que la insulina actúe. Se sintetiza en las células ß-pancreáticas en forma de precursor inactivo, la proinsulina (Ver Cuadro 1) formada por las dos cadenas de insulina unidas por el llamado péptido conector (péptido C). La proinsulina se transforma en insulina en el aparato de Golgi de las células ß, dando lugar a insulina y péptido C. La insulina se almacena en gránulos desde donde será liberada al torrente sanguíneo.

La secreción de insulina está regulada por nutrientes como la glucosa (la hiperglucemia estimula la secreción de insulina y la hipoglucemia la frena), hormonas gastrointestinales y pancreáticas, así como neurotransmisores.

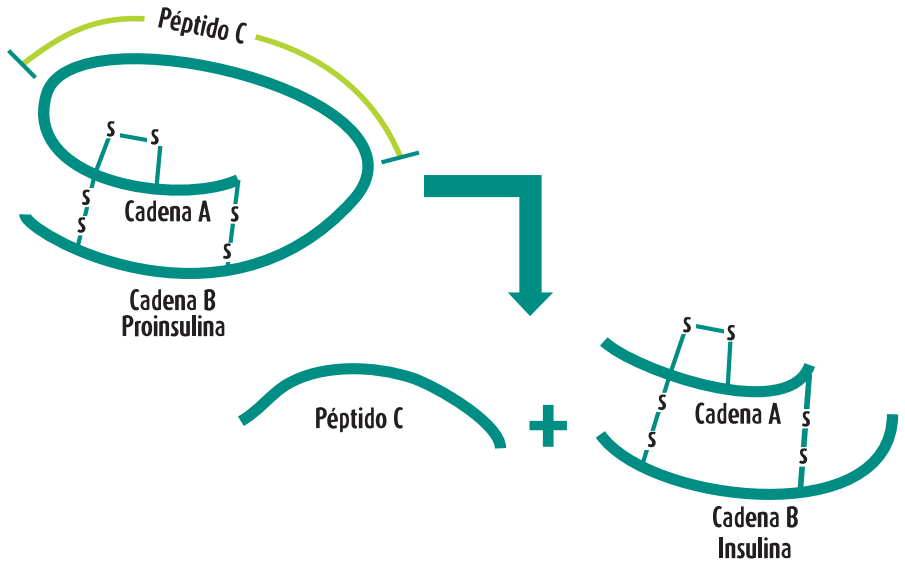
La insulina actúa uniéndose a receptores específicos situados en la superficie celular, favorece la entrada de glucosa y aminoácidos al interior de la célula, activa la glucólisis, la glucogenosíntesis, la lipogénesis y la proteogénesis e inhibe la lipolisis y la glucogenolisis. Como resultado final más característico produce reducción de la glucemia, es decir, efecto hipoglucemiante. La insulina exógena (administrada como fármaco) produce los mismos efectos.

Por último, muchos fármacos pueden producir hiperglucemia (adrenalina, anticonceptivos orales, bloqueantes de los canales del calcio, glucocorticoides, etc.) o hipoglucemia (IECA, tetraciclinas, etanol, etc.) modificando el efecto final de la insulina.

Origen

La insulina de origen bovino o porcino ha sido desplazada por la insulina humana obtenida por ingeniería

Cuadro 1. Esquema de la transformación de proinsulina en insulina



genética. Esta insulina biosintética se obtiene insertando el gen responsable de la síntesis de insulina humana en el genoma de microorganismos como *Escherichia coli.* Como resultado, estos microorganismos, en un medio de cultivo adecuado, son capaces de sintetizar insulina idéntica a la humana.

Los preparados actuales de insulina son de tipo MC, ya que se someten a un proceso de ultrapurificación para eliminar todo tipo de proteínas extrañas, no obstante, es inevitable la presencia de insulina desnaturalizada o contaminantes menores que pueden inducir la aparición de resistencia y reacciones alérgicas a la insulina.

Indicaciones

Se administra en el tratamiento de la DM1, en la diabetes gestacional y es una de las opciones terapéuticas en el tratamiento de la DM2 en situaciones que obliguen a suspender el tratamiento con antidiabéticos orales, en intervenciones quirúrgicas, infecciones, traumatismos, etc.

En el tratamiento de la DM1 se utiliza como monoterapia y en la DM2, se administra indistintamente como monoterapia o como asociación terapéutica con antidiabéticos orales.

Reacciones adversas

Hipoglucemia
Es el efecto adverso más frecuente y sus consecuencias pueden ser graves. Si se produce un gran descenso de la glucemia, el paciente puede sufrir shock hipoglucémico y coma.

El paciente debe ser informado sobre los síntomas de la hipoglucemia (palidez, sudor frío, temblor, taquicardia, visión borrosa, obnubilación, etc.) para que los reconozca rápidamente y adopte las medidas pertinentes, como la ingesta de azúcar o alimentos muy dulces. En casos graves se administra glucosa por vía intravenosa y si no fuera posible, como alternativa, se administra glucagón por vía subcutánea.

Las causas principales de la hipoglucemia son el ejercicio físico intenso, baja ingesta de alimentos o ayuno y dosis excesivas de insulina. Es muy importante que el paciente comprenda la relación ejercicio físico/dieta/insulina en la normalización de la glucemia.

Reacciones locales
Tienen una incidencia del 5-15%. Suelen aparecer entre la 1ª y 4ª semana del inicio del tratamiento (más precoz si ya había existido un tratamiento previo con insulina). Aparece eritema, induración y prurito en la zona de inyección; éstos pueden originarse de forma precoz, en unos minutos, o tardía, cuando han pasado de 3-4 horas.

En general, son reacciones leves y desaparecen en un plazo aproximado de dos a cuatro semanas, aun manteniendo el tratamiento.

Es necesario descartar errores de técnica o uso de irritantes y en la mayoría de los casos sólo se necesita un seguimiento hasta la resolución.

Reacciones sistémicas
Tienen una incidencia muy baja y se dan más frecuentemente en pacientes que han recibido tratamiento con insulina con anterioridad. Al reiniciar el tratamiento

comienzan a producirse reacciones locales, que lejos de ir desapareciendo, van aumentando en severidad, dando finalmente lugar a reacciones sistémicas como urticaria, angioedema, edema laríngeo y shock.

Resistencia
Se habla de resistencia a la insulina cuando el paciente presenta una respuesta metabólica a la insulina menor de la esperada, necesitando administrar más de 200 UI/día, en ausencia de cetoacidosis, para controlar la glucemia. La incidencia de resistencia es 1/1.000 diabéticos insulinodependientes. Las causas de resistencia a la insulina pueden ser no inmunológicas (obesidad, estrés, procesos infecciosos, embarazo) o inmunológicas, generalmente por formación de anticuerpos antiinsulina de alta afinidad.

Lipodistrofia insulínica
Se produce, fundamentalmente, por la administración subcutánea de insulina en el mismo lugar. Se puede manifestar en forma de lipoatrofia (pérdida de grasa en el punto de inyección) o lipohipertrofia (acumulación de grasa en el lugar de inyección), siendo la última menos frecuente. Es necesario recomendar al paciente que vaya rotando el punto de inyección.

Clasificación

La diferencia principal entre los distintos preparados farmacológicos de insulina es la duración de acción. Debido a la corta duración de acción de la insulina se utilizan distintos métodos (unión a protamina, cristalización controlada mediante la adición de zinc y manipulando el pH del medio) para prolongar la duración de su efecto.

Los preparados obtenidos por estos métodos se denominan insulinas retardadas (en suspensión translúcida) y se administran por vía subcutánea. Sólo la insulina no retardada, en solución transparente, se puede administrar por vía intravenosa.

En función del inicio de acción y la duración del efecto, las insulinas se pueden clasificar en rápidas, intermedias y ultralentas. Las dos últimas son de acción prolongada, se retardan por alguno de los métodos descritos anteriormente (Ver Tabla 1).

También existen en el mercado mezclas (insulinas bifásicas) que contienen distintas concentraciones de insulina rápida e intermedia, con el fin de obtener preparados de comienzo rápido y larga duración de acción.

Los grupos de insulinas más usados en terapéutica son las rápidas, las intermedias y las bifásicas.

Insulinas rápidas
Dentro de este grupo se encuentran la insulina lispro y la insulina aspart, esta última es la más nueva en el panorama terapéutico. Ambas pertenecen al grupo denominado "análogos de insulinas", ya que se obtienen por modificación biosintética de la insulina natural al intercambiar los aminoácidos 28 y 29 de la cadena B (lisina y prolina) en el caso de la insulina lispro y la insulina aspart tiene cambiada la prolina en posición 28 de la cadena B por aspartato.

La insulina tiene tendencia a formar hexámeros en solución y tras ser inyectada ha de disociarse en monómeros para su absorción, lo que le da un periodo de 20-30 minutos para iniciar su efecto. Por el contrario, la insulina lispro tiene menos tendencia a formar hexámeros y se absorbe directamente como monómero, lo que hace que su acción se inicie rápidamente (en unos 15 min) alcanzando el pico máximo en un plazo de una hora y finalizando en unas cuatro horas.

Dentro del grupo de insulinas rápidas también se encuentra la insulina denominada soluble o regular. Se presenta en solución transparente y puede ser administrada indistintamente por vía subcutánea, intravenosa e intramuscular. Tiene un inicio de acción de 30 minutos, el pico máximo entre 1 y 3 horas después de administrada y final de la acción a las 5-8 horas.

Insulinas intermedias
Son las más utilizadas en la actualidad, bien como tal insulina intermedia, bien mezclada con rápida o bien con mezclas prefijadas.

Tabla 1. Tipos de insulina y sus características farmacocinéticas por vía subcutánea

TIPO	COMIENZO DEL EFECTO	PICO MÁXIMO	DURACIÓN DEL EFECTO
INSULINAS RÁPIDAS			
• Insulina normal, soluble o regular	30 min	1-3 h	5-8 h
• Insulina lispro*	15 min	1 h	4 h
• Insulina aspart*	15 min	2 h	3-5 h
INSULINAS INTERMEDIAS	30 min-2,5 h	2-15 h	12-24 h
INSULINAS LENTAS	4 h	8-20 h	30 h

**Análogos de insulina*

Las insulinas intermedias tienen un inicio de acción entre 30 min y 2,5 h, el pico máximo entre 2-15 h y final de la acción entre las 12-24 h, dependiendo del preparado farmacológico.

Dentro de este grupo se encuentra, por ejemplo, la insulina isofánica, retardada mediante la adición de protamina y pequeñas cantidades de zinc, también denominada NPH (neutra/protamina/hagedorn). Tiene un inicio de acción entre 1-1,5 h, el pico máximo entre 4-12 h y final de la acción a las 24 h.

Insulinas lentas
Tienen un lento comienzo de acción (alrededor de cuatro horas) y una larga duración (superior a las 24 horas), debido a esto son de uso excepcional, reservándose para casos especiales. En este grupo se encuentran, por ejemplo, la insulina cristalina (insulina natural humana), la glargina y la determir, estas dos últimas son análogas de insulina humana modificadas en algunos de sus aminoácidos.

Mezclas de insulina
En su composición llevan mezcladas insulina rápida (normal) e intermedia (NPH) en una proporción fija, distinta según el preparado farmacológico, que está siempre debidamente especificada. Su actividad es un compendio de la insulina rápida e intermedia que la constituye y el efecto inicial será tanto más rápido cuanto mayor sea la proporción de insulina rápida que entre a formar parte de la mezcla.

La forma de indicar las cantidades de cada una de las insulinas que la componen es siempre la misma: se precisa en primer lugar el porcentaje de insulina rápida, seguido de la cantidad de insulina intermedia. Así, por ejemplo, en una denominación de mezcla 20/80 el 20% del total corresponde a insulina rápida y el 80% a insulina intermedia. A veces, sólo consta el porcentaje de insulina rápida, por ejemplo, 10, entendiendo que el resto (el 50%) es insulina intermedia.

Se usan en aquellos casos en los que sea necesaria la administración de insulina rápida a causa de postprandiales elevadas y siempre que la diabetes esté estabilizada, no se suelen pues utilizar en las diabetes inestables. El empleo de una u otra mezcla dependerá del cálculo de la necesidad total de insulina y el ajuste posterior de la necesidad de cada una de ellas (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Algunos preparados farmacológicos de los distintos tipos de insulina comercializados

INSULINAS RÁPIDAS

Actrapid 100 UI/ml 1 vial 10 ml
Actrapid penfill 100 UI/ml 5 cartuchos 1,5 ml
Actrapid penfill 100 UI/ml 5 cartuchos 3 ml
Humaplus regular 100 UI/ml 6 plumas 3 ml
Humulina regular 100 UI/ml 1 vial 10 ml
Humulina regular 100 UI/ml 6 cartuchos 3 ml
Insuman basal 100 UI/ml 4 cartuchos 3 ml
Insuman basal 40 UI/ml 1 vial 10 ml

INSULINAS INTERMEDIAS

Humulina NPH 100 UI/ml 1 vial 10 ml
Humulina NPH 100 UI/ml 6 cartuchos 1,5 ml
Humulina NPH PEN 100 UI/ml 6 plumas 3 ml
Insulatard NPH 100 UI/ml 1 vial 10 ml
Insulatard NPH innolet 100 UI/ml 5 jeringuillas 3 ml
Insulatard NPH penfill 100 UI/ml 5 cartuchos 3 ml
Insuman infusat 100 UI/ml 3 viales 10 ml

INSULINAS ULTRALENTAS

Humulina ultralenta 100 UI/ml 1 vial 10 ml
Ultratard 100 UI/ml 1 vial 10 ml

MEZCLAS FIJAS DE INSULINA

Humaplus 20:80 100 UI/ml 6 plumas 3 ml
Humaplus 30:70 100 UI/ml 6 plumas 3 ml
Humaplus 50:50 100 UI/ml 6 plumas 3 ml
Humulina 10:90 100 UI/ml 1 vial 10 ml
Humulina 10:90 100 UI/ml 6 cartuchos 3 ml
Humulina 10:90 PEN 100 UI/ml 6 plumas car 3 ml
Humulina 20:80 100 UI/ml 1 vial 10 ml
Humulina 20:80 100 UI/ml 6 cartuchos 3 ml
Humulina 20:80 PEN 100 UI/ml 6 plumas 3 ml
Humulina 30:70 100 UI/ml 1 vial 10 ml
Humulina 30:70 100 UI/ml 6 cartuchos 3 ml
Humulina 30:70 PEN 100 UI/ml 6 plumas 3 ml
Humulina 40:60 100 UI/ml 6 cartuchos 3 ml
Humulina 40:60 40 UI/ml 1 vial 10 ml
Humulina 50:50 100 UI/ml 1 vial 10 ml
Humulina 50:50 100 UI/ml 6 cartuchos 3 ml
Insuman comb 15 100 UI/ml 4 cartuchos 3 ml
Insuman comb 15 40 UI/ml 1 vial 10 ml
Mixtard 10 novolet 100 UI/ml 5 jeringuillas 3 ml
Mixtard 10 vial 100 UI/ml 1 vial 10 ml
Mixtard 20 novolet 100 UI/ml 5 jeringuillas 3 ml
Mixtard 20 penfill 100 UI/ml 5 cartuchos 3 ml
Mixtard 30 novolet 100 UI/ml 5 jeringuillas 3 ml
Mixtard 30 penfill 100 UI/ml 5 cartuchos 1,5 ml
Mixtard 40 novolet 100 UI/ml 5 jeringuillas 3 ml
Mixtard 40 penfill 100 UI/ml 5 cartuchos 1,5 ml

Administración de insulinas

Vía de administración
La insulina se administra por vía parenteral; por vía oral se destruiría, como cualquier otra proteína, durante el proceso digestivo. Las preparaciones farmacológicas transparentes (insulina regular) se pueden administrar por cualquier vía parenteral, incluida la intravenosa; el resto, sólo por vía subcutánea.

Recientemente se han presentado dispensadores de insulina inhalada en una formulación en forma de polvo seco. Esta insulina es de acción rápida y se administra antes de las comidas para reproducir la aparición fisiológica de esta hormona en respuesta a la ingesta. No obstante este preparado, no se utiliza en la actualidad de forma generalizada, sino en pacientes con situaciones especiales.

Dado que la vía preferente y más empleada para la administración de insulina es la subcutánea, los apartados siguientes están referidos a dicha vía de administración.

La insulina se mide en Unidades Internacionales (UI). En la actualidad, todos los preparados farmacológicos tienen una concentración de insulina de 100 UI/ml. La mayoría de los pacientes con DM1 controlada no requieren dosis de insulina superiores a 40 UI/día. En la Imagen 1 se muestran las pautas de administración.

Como forma habitual, la administración de insulina se realiza dos veces al día; por ejemplo, mezcla de insulina rápida e intermedia por la mañana antes del desayuno y por la tarde o noche antes de merienda o cena. La valoración de los controles y perfiles del paciente son los que hacen modificar dicho estándar.

Presentaciones

La insulina se presenta en viales, cartuchos y plumas precargadas (Ver Imagen 2).

Cuando se presenta en viales, la inyección mediante jeringuilla convencional de insulina precisa de una depurada técnica, tanto de carga de dosis como de inyección y ha de tenerse un especial cuidado en la exactitud de la carga. La jeringuilla debe estar perfectamente purgada una vez medida la dosis a inyectar para que no haya modificación en la dosis administrada.

En el caso de necesitarse cargar una mezcla, se tomaría siempre en primer lugar la dosis correspondiente de insulina rápida y, seguidamente, la dosis de la insulina intermedia. Así se evita que penetren en la insulina rápida los retardantes incorporados en la intermedia o lenta, lo que alteraría su farmacocinética.

Los cartuchos, preparados especialmente para las plumas recargables de inyección de insulina, se introducen en el reservorio específico para ello tras adaptarlo a un nuevo cartucho, se comprueba su disponibilidad desechando unas unidades de insulina y queda listo para la inyección según su manejo.

Las plumas precargadas, dada la simplicidad de su uso y que evitan en la mayoría de los casos los errores de técnica, son el sistema más extendido en este momento. Su utilización depende del modelo en uso.

Existen también bombas de infusión que administran insulina por vía subcutánea, aunque son poco empleadas, y son útiles para pacientes muy motivados. Como inconveniente, es necesario el autoanálisis del paciente para la valoración de necesidades, ya que la bomba no lo hace (no es capaz de funcionar como un páncreas artificial), lo que exige un adiestramiento y unas habilidades de las que no disponen todos los diabéticos. Por otro lado, tienen un coste y mantenimiento muy elevado.

En la actualidad se dispone de dos tipos de bomba: la de infusión continua y las implantables. La primera consiste es un sistema de infusión subcutánea portátil que es un pequeño ordenador sujeto a la cintura y con una cánula de inyección subcutánea que se cambia cada tres días. Precisa de adiestramiento y dedicación especial, es programable, dispone de funciones para infusión basal y de infusiones en bolos preprandiales.

Las bombas de insulina implantables se colocan en una bolsa subcutánea en la pared abdominal para poder rellenar el reservorio cada vez que es necesario. La cánula de inyección se inserta en la cavidad peritoneal. Se pueden obtener buenos controles, con muchas menos hipoglucemias y oscilaciones que con las inyecciones múltiples. Tienen los mismos problemas que las bombas anteriores.

Técnica

La técnica de administración de insulina difiere poco de una inyección subcutánea cualquiera. Se distinguirá la inyección con jeringuilla específica de insulina (no utilizar nunca jeringuillas convencionales) y la inyección

Imagen 1. Administración de la insulina por vía subcutánea

Imagen 2. Presentación de la insulina

con plumas, tanto desechables-precargadas, como recargables.

En cuanto a la administración con jeringuilla de insulina, en primer lugar es necesario enseñar al paciente la forma correcta de tomar la dosis a inyectar. El vial de insulina se habrá sacado previamente del frío para que resulte más indolora la administración, se agitará para recomponer la mezcla (en el caso de las insulinas rápidas no es necesario) y se extraerá con prudencia la dosis indicada cuidando que la jeringa esté bien purgada y no quede ninguna burbuja de aire, que modificaría dicha dosis.

Si se ha de utilizar una mezcla de insulina, como ya se ha visto, se extraerá en primer lugar la cantidad necesaria de insulina rápida y después la intermedia. No es necesario usar ningún tipo de desinfectante sobre la zona. Una vez inyectada toda la solución, se esperarán unos segundos antes de extraer la aguja para evitar pérdidas de insulina. Seguidamente, se hará una pequeña compresión en la zona con un algodón limpio (en ningún caso se frotará ni masajeará la misma, ya que esto podría suponer la alteración en la velocidad de absorción).

En la administración con plumas desechables-precargadas, depende del modelo de pluma la forma de cargar la dosis adecuada. En cualquier caso, una vez cargada la dosis a inyectar, la técnica es la misma que en el caso anterior. No obstante, se recomienda ser aún más cuidadoso en el periodo de tiempo a esperar para la extracción de la aguja, preferiblemente no inferior a 10 segundos.

En cuanto a las plumas recargables, la administración es igual que en el caso de plumas desechables. La única precaución adicional se debe tener en el momento del cambio del cartucho comprobando que carga insulina desde el primer momento; para ello es aconsejable (si bien algunas casas comerciales aseguran que no es necesario) purgar la pluma, haciendo una carga mínima para desechar en el primer momento.

Áreas de inyección y factores que modifican la absorción de la insulina

Las áreas de inyección se muestran en la Imagen 3. Siempre hay que respetar la situación de las mismas y la separación de unos 2 cm entre inyecciones. Es importante tener en cuenta los factores que inciden en la absorción de insulina, tanto por los profesionales como por el propio paciente.

Factores condicionantes:

- Zonas de lipohipertrofia: poco frecuentes en la actualidad, la absorción en ellas está disminuida.
- Área anatómica: máxima velocidad de absorción en abdomen y mínima en nalgas y muslos.
- Ejercicio físico de la zona: aumenta siempre la velocidad de absorción.
- Flujo sanguíneo subcutáneo: el masaje en la zona, los baños y las duchas calientes aceleran la velocidad de absorción.

Imagen 3. Áreas de inyección subcutánea de insulina

- Dosis: a mayor volumen, menor velocidad de absorción.
- Profundidad de la inyección: mayor velocidad de absorción cuanto más profunda, por eso es muy importante ajustar la aguja con la longitud correcta.
- Precisión en las dosis: los errores en la técnica de carga son mayores con jeringuillas, aumentando en el caso de las mezclas. Con las plumas los errores son mínimos.

ANTIDIABÉTICOS ORALES

La confirmación en los últimos años de la importancia del control glucémico en la DM2, la reinserción de antiguos antidiabéticos de alguna forma cuestionados, el avance en las opciones de asociaciones de los mismos y la aparición de otros nuevos grupos dentro del panorama terapéutico está permitiendo un mejor control, así como un mayor conocimiento de la enfermedad sin aumentar el riesgo de complicaciones secundarias.

Los antidiabéticos orales se administran cuando la dieta y el ejercicio, los pilares o primer escalón en el tratamiento de la DM2, no son suficientes para normalizar la glucemia.

No todos los antidiabéticos orales tienen efecto hipoglucemiante, como las sulfonilureas, ya que algunos de ellos, como las biguanidas, ejercen un efecto antihiperglucemiante.

Clasificación de antidiabéticos orales

En la actualidad existen cinco grupos de antidiabéticos orales (Ver Tabla 3):

- Sulfonilureas.
- Biguanidas.
- Inhibidores de α-glucosidasa.
- Meglitinidas.
- Tiazolidindionas.

Sulfonilureas
Es el subgrupo más antiguo de antidiabéticos orales, derivan de las sulfamidas, se utilizan desde los años cincuenta y siguen manteniendo su vigencia dentro del tratamiento de la DM2.

Las sulfonilureas son fármacos hipoglucemiantes, ya que actúan, fundamentalmente, estimulando la liberación de insulina por las células ß-pancreáticas. Se ha descrito también un efecto hipoglucemiante crónico que se debe a la potenciación de la acción de la insulina, mediante un aumento del número de receptores o de la unión a los mismos en los tejidos sensibles, o bien a la disminución del efecto tóxico de la hiperglucemia que llevaría a un aumento en la secreción de insulina y su sensibilidad.

Dentro de este grupo de medicamentos hay fármacos de primera, segunda y tercera generación. Las diferencias entre ellos residen, fundamentalmente, en su potencia, vida media y efectos secundarios.

Los más modernos se acercan más a un perfil idóneo. El fármaco más conocido del grupo es la clorpropamida, pero no es recomendable por sus importantes efectos adversos. El intervalo de dosis (dosis inicial-dosis máxima) se sitúa entre 125-500 mg/día, 30 min antes de desayuno o comida.

La glibenclamida es uno de los fármacos más potentes del grupo y tiene una vida media menor que la clorpropamida y un intervalo de dosis entre 2,5-15 mg/día. Es necesario ajustar la dosis a intervalos semanales, incrementando o disminuyendo la dosis diaria en 2,5 mg en función de la respuesta. Se administra en toma única diaria 30 minutos antes del desayuno y si la dosis necesaria supera los 10 mg al día se debe fraccionar en dos tomas.

La tolbutamida y, sobre todo, la glipizida son recomendables en pacientes mayores de 65 años y en insuficiencia hepática leve. El intervalo de dosis de la primera está entre 1.000-3.000 mg/día y el de la segunda entre 2,5-30 mg/día.

La glicazida y la glipentida también son recomendables en mayores de 65 años. Tienen un intervalo de dosis entre 80-320 mg/día y 2,5-20 mg/día, respectivamente.

Por último, la gliquidona tiene una baja vida media (semejante a la glipentida) y un intervalo de dosis entre 15-120 mg/día. Es recomendable en insuficiencia renal leve, ya que se elimina preferentemente por vía biliar (el resto de sulfonilureas se expulsan fundamentalmente por vía renal).

Indicaciones: están indicadas en el tratamiento de la DM2, en pacientes con normopeso que no se controlan con dieta y ejercicio, o con obesidad que no se controlan con dieta ejercicio. Suelen responder mejor al tratamiento con estos fármacos los pacientes de reciente diagnóstico, edad superior a 40 años, con hiperglucemia de ayuno leve/moderada con normopeso o ligero sobrepeso y que no han sido tratados con insulina (o lo ha sido con menos de 20 U/día).

Efectos secundarios
- Hipoglucemia: especialmente, las sulfonilureas de vida media larga. Se controla con un adecuado ajuste de dosis y seguimiento.
- Alteraciones hematológicas: aplasia medular, agranulocitosis, anemia hemolítica y trombocitopenia.
- Alteraciones cutáneas: rash, púrpura, prurito, eritema nodoso, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y fotosensibilidad.
- Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos y colestasis.
- Alteraciones tiroideas: hipotiroidismo subclínico transitorio.
- Alteraciones renales: secreción inadecuada de hormona antidiurética (hiponatremia) y efecto diurético.
- Reacciones pulmonares difusas.
- Efecto antabús: cuadro parecido al provocado por disulfiram cuando se ingiere alcohol (palpitaciones, cefalea, hipotensión); ocurre especialmente con clorpropamida.

Tabla 3. Grupo de antidiabéticos orales

SULFONILUREAS
Clorpropamida
Tolbutamida
Glibenclamida
Glicazida
Glipizida
Gliquidona
Glipentida
Glimepirida
BIGUANIDA
Metformina
INHIBIDORES DE α-GLUCOSIDASA
Acarbosa
Miglitol
MEGLITINIDAS
Repaglinida
Nateglinida
TIAZOLIDINDIONAS
Rosiglitazona
Pioglitazona

Contraindicaciones: DM1, embarazo, lactancia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática grave y alergia a sulfonilureas.

Interacciones
- Numerosas sustancias interaccionan con las sulfonilureas, así cimetidina, cloranfenicol, fenitoína, clofibrato, cumarínicos, esteroides anabolizantes, fenilbutazona, gemfibrozilo, sulfamidas, IECA, IMAO, salicilatos y alcohol potencian la acción de las sulfonilureas.
- Ácido nicotínico, barbitúricos, corticoides, diazóxido, propanolol, estrógenos, furosemida, rifampicina y tiazidas reducen la eficacia de las sulfonilureas.

Biguanidas

Son conocidas desde hace décadas, pero no obstante, su uso ha sido restringido debido al riesgo de provocar acidosis láctica como efecto adverso.

En la actualidad, y tras haberse retirado del mercado la fenformina, más relacionada con el problema, se utiliza la metformina con total normalidad.

Su efecto es antihiperglucemiante a través de acciones extrapancreáticas, sobre todo por disminución de la liberación hepática de glucosa. No afectan directamente a las células ß.

Por otro lado, parece que consiguen una reducción de la resistencia a la insulina y una disminución de la absorción de glucosa en el intestino. Además, tienen efecto anorexígeno y disminuyen los niveles plasmáticos de lípidos.

En la actualidad sólo esta comercializada la metformina con un intervalo de dosis entre 850-3.000 mg/día.

Indicaciones
- DM2 con obesidad o dislipemia que no se controla adecuadamente con dieta y ejercicio.
- DM2 asociada a sulfonilureas o insulina.

Efectos secundarios
- Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y molestias abdominales. Suelen ser transitorias y pueden minimizarse comenzando con dosis iniciales bajas que se van incrementando progresivamente.
- Acidosis láctica: es un efecto raro y suele ir asociado a el empleo de biguanidas en pacientes con insuficiencia renal, ancianos y alcohólicos.
- Alteraciones del sentido del gusto: sabor metálico.
- Disminución de los niveles hemáticos de vitamina B_{12}.

Contraindicaciones: están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal, alcoholismo, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, desnutrición importante, embarazo y lactancia.

Inhibidores de α-glucosidasa

Como su nombre indica, actúan inhibiendo las enzimas α-glucosidasas que intervienen en el desdoblamiento de glúcidos a monosacáridos, paso necesario para que se produzca su absorción. Como resultado se demora el proceso digestivo de los carbohidratos y se retrasa la absorción de monosacáridos, lo que facilita el control de los niveles de glucosa en sangre con reducción de los picos glucémicos postprandiales.

Por tanto, su mecanismo de acción difiere de las sulfonilureas o las biguanidas, que actúan estimulando la secreción de insulina o aumentando la respuesta metabólica a la insulina, respectivamente. A diferencia de ellas, los inhibidores de las α-glucosidasas no presentan actividad hipoglucemiante primaria sino que mejoran la hiperglucemia postprandial. Su eficacia es inferior a la de las sulfonilureas y las biguanidas.

Los fármacos representantes del grupo son la acarbosa y el miglitol. Los antiácidos y los preparados de enzimas digestivos reducen su acción.

Indicaciones: están indicados en la DM2 no adecuadamente controlada con la dieta para corregir hiperglucemias moderadas, fundamentalmente postprandiales elevadas con preprandiales aceptables, y como asociación terapéutica con otros antidiabéticos.

Efectos secundarios: principalmente, alteraciones gastrointestinales: flatulencia, diarreas, dolor abdominal, náuseas y vómitos. Su incidencia aumenta al aumentar las dosis y el consumo de hidratos de carbono y disminuye con el paso del tiempo. No producen hipoglucemia, pero si se usan asociados a otros antidiabéticos y aparece este efecto adverso hay que tener en cuenta que no puede tratarse con disacáridos (como la sacarosa del azúcar) sino con glucosa pura.

Contraindicaciones
- Alergia.
- Tratamiento en monoterapia de DM1.
- Pacientes con trastornos gastrointestinales.
- Niños.
- Insuficiencia renal severa.
- Cetoacidosis diabética.
- Cirrosis hepática.

Meglitinidas

Las meglitinidas son secretagogos de acción rápida que estimulan el páncreas para aumentar la secreción de insulina.

Actúan principalmente sobre el páncreas, pero con un mecanismo algo distinto a las sulfonilureas ya que afectan principalmente a la fase precoz de la liberación de insulina, por lo que el riesgo asociado de hipoglucemia es muy inferior al del otro grupo. Tienen la ventaja de tener un comienzo de acción rápido, unos 30 min, y una corta duración de acción, unas cuatro horas, coincidiendo con el periodo postprandial. Pero los ensayos comparativos a largo plazo son escasos, tienen menos experiencia de uso y el coste es notablemente superior.

En la actualidad existen dos fármacos pertenecientes a este grupo de antidiabéticos orales: la nateglinida y la repaglinida.

Están indicadas en el tratamiento de la DM2 cuya hiperglucemia no se controla con la dieta y el ejercicio, y en combinación con metformina en pacientes con DM2 en pacientes que no se controlan adecuadamente con merformina sola. Son especialmente efectivas en la corrección de las hiperglucemias postprandiales.

Efectos secundarios: principalmente, hipoglucemia, si bien se ha observado que son menos frecuentes y severas que, por ejemplo, con las sulfonilureas.

Contraindicaciones
- Alergia.
- DM1.
- Embarazo y lactancia.
- Insuficiencia hepática severa y renal avanzada.
- Cetoacidosis diabética.
- Tratamiento concomitante con fármacos inductores o inhibidores del citocromo P450.

Tiazolidindionas o glitazonas
Son los fármacos de más reciente incorporación al arsenal terapéutico. Actúan produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina en las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético. Como resultado se reduce la glucemia y además disminuye la resistencia a la insulina en dichos tejidos.

También intervienen en la regulación del metabolismo de los lípidos produciendo reducción de los triglicéridos plasmáticos y de los ácidos grasos libres.

Los fármacos representantes del grupo son la rosiglitazona y la pioglitazona.

Indicaciones: están indicadas en el tratamiento de la DM2 con predominio de la resistencia a la insulina. Se pueden administrar en terapia combinada con sulfonilureas o con metformina.

Efectos secundarios: entre otros efectos adversos pueden producir alteraciones hemáticas (anemia) y retención de líquidos (edemas).

Contraindicaciones
- Alergia.
- Embarazo y lactancia.
- Hipersensibilidad.
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia cardiaca.

Asociaciones terapéuticas

Asociaciones de insulina con antidiabéticos orales
En la DM2, cuando no se consigue un control deseable con los diferentes niveles de tratamiento: dieta y ejercicio, antidiabéticos orales, asociaciones de antidiabéticos orales o insulina, existe la opción de la combinación de insulina con antidiabéticos orales, que ha demostrado buenos resultados al reducir de forma sustancial las cantidades de insulina a administrar y mejorar el control del paciente de forma objetiva.

Combinaciones terapéuticas de insulina con antidiabéticos orales:

- Insulina + sulfonilureas: aporta importantes beneficios, se obtiene un similar e incluso mayor grado de control con menos requerimientos de insulina con relación a la necesidad de la misma en monoterapia, con lo cual se consigue una menor hiperinsulinemia y una menor ganancia ponderal.
- Insulina + metformina: reducción, como en el caso anterior, de las dosis totales de insulina y mejor control de las glucemias postprandiales.
- Insulina + inhibidores de α-glucosidasa: de las tres opciones posiblemente es la que menos resultados beneficiosos ha proporcionado, si bien se observa con la misma una discreta mejoría en el control.

Asociaciones entre antidiabéticos orales
- Sulfonilureas con metformina: tanto en pacientes obesos como con normopeso, además de mejorar los controles, controlar la ganancia ponderal y reducir las dislipemias, permite la utilización de menos dosis de ambos fármacos.
- Sulfonilureas con inhibidor de α-glucosidasa: se observa un ligero aumento de control en la glucemia en pacientes no controlados con sulfonilureas.
- Sulfonilureas con tiazolidindionas: mejor control glucémico.
- Metformina con acarbosa: discreto aumento del control glucémico. No se considera una asociación adecuada por la suma de sus efectos secundarios y las posibles interacciones (la acarbosa puede disminuir la absorción de metformina).
- Metformina con replaglinida: mejora el control glucémico en pacientes no controlados con metformina.
- Metformina con tiazolidindionas: se consigue una potenciación de la actividad de ambas, ya que si bien las dos actúan sobre la resistencia a la insulina, no lo hacen al mismo nivel.

RESUMEN

- El tratamiento fundamental de la DM1 consiste en la administración de insulina. En la DM2 se recurre a los antidiabéticos orales si no se consigue normalizar la glucemia con la dieta y el ejercicio. Las medidas higiénico-dietéticas forman parte del tratamiento de la diabetes, como primer escalón en la DM2 y como coadyuvante en el tratamiento de la DM1. No se debe retrasar la insulinización por criterios de comodidad o miedo, ni mucho menos pretender banalizar los riesgos de las complicaciones al mantener un mal control de la glucemia. Está demostrado que la insulinización precoz conserva los niveles de reservas insulínicas y prolonga el buen control de la enfermedad, por lo que es indispensable para evitar, o cuanto menos retrasar, la aparición de complicaciones. El paso a la administración de insulina se contemplará siempre de forma individualizada, dado que factores como edad, esperanza de vida y calidad de vida pueden interrelacionarse. La insulina se administra fundamentalmente por vía subcutánea. La vía intravenosa se reserva para casos especiales como, por ejemplo, cetoacidosis diabética. Sólo se pueden administrar por vía intravenosa los preparados transparentes como los de insulina regular o soluble. Es muy importante enseñar al paciente la técnica adecuada para la preparación y administración de insulina según el tipo de preparado farmacológico y que conozca los síntomas de la hipoglucemia y cómo paliarla. Es recomendable rotar el punto de inyección de insulina para evitar la aparición de lipodistrofia, que puede modificar la absorción de insulina.

- Los antidiabéticos orales insulinosecretores (sulfonilureas y secretágenos de acción rápida) o los que retrasan la absorción de carbohidratos (acarbosa y miglitol) deben administrarse siempre antes de las comidas principales. Ningún antidiabético oral tiene mayor capacidad de acción terapéutica por encima de las dosis máximas recomendadas, por lo que aumentar éstas de forma aleatoria no supondrá más que un riesgo en la aparición de efectos adversos.

- Es imprescindible conocer las posibles interacciones de los antidiabéticos a emplear. Este problema no suele ser tenido en cuenta y los malos resultados se achacan a otras causas, especialmente en pacientes ancianos y polimedicados. Hay que recordar que hay medicamentos que interaccionan disminuyendo la acción, lo que nos supondría tener malos resultados de control, pero otros la potencian, por lo que se estarían corriendo riesgos innecesarios de hipoglucemias que serían fácilmente evitables. Se debe informar al paciente diabético sobre los posibles efectos hipoglucemiantes o hiperglucemiantes de otros fármacos que esté tomando.

- El denominado fracaso secundario de los antidiabéticos orales (cuando la utilización de dichos fármacos parece no ser suficiente para el control de la glucemia pese al buen cumplimiento por parte del paciente) suele ser la consecuencia natural de la evolución de la enfermedad. La mayoría de los antidiabéticos orales necesitan la existencia de una reserva insulínica; unos potencian su secreción, otros, la sensibilidad hacia la misma, pero conforme estas reservas se van agotando la eficacia de unos y otros va disminuyendo.

BIBLIOGRAFÍA

- Castells S, Hernández M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Chena JA. Diabetes mellitus: aspectos para educadores. Madrid: Novo Nordisk Pharma; 2001.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bases de datos del medicamento. [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008]. URL disponible en: http//www.portalfarma.com
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Fernández Fernández I. Actualización en antidiabéticos orales. Ing Ter Sist Nac Salud 2001; 25(2):33-45.
- Lloveras G, Salgado A. Diabetología: análisis crítico. Barcelona: Rubes; 1999.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

33 Hormonas sexuales

Pilar Ortega Fernández

Objetivos

- Conocer las principales características farmacológicas, como efectos generales y mecanismo de acción, de los distintos grupos y subgrupos de fármacos.
- Identificar los efectos secundarios e informar al paciente para que sea capaz de detectarlos.
- Reconocer las contraindicaciones de estos fármacos, con especial atención a las relacionadas con la posible aparición de efectos teratógenos.
- Comprender la importancia de asesorar correctamente a las mujeres que estén en tratamiento con anticonceptivos hormonales.

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se exponen tres tipos de hormonas con características muy diferentes: los andrógenos, los estrógenos y los progestágenos.

Los andrógenos son hormonas sexuales masculinas con un alto poder virilizante y con dos acciones distintas: por un lado, promueven la diferenciación, desarrollo y mantenimiento de los órganos y características sexuales; tienen acción reproductiva o gametogénica (producción de espermatozoides) e intervienen en el comportamiento sexual del varón; por otro lado, tienen acción anabolizante, ya que promueven la síntesis de proteínas y estimulan el crecimiento en la pubertad. La acción androgénica y la anabolizante no pueden diferenciarse en su totalidad, pudiendo afirmar que no existe el andrógeno puro ni el anabolizante puro.

El principal representante de los andrógenos es la testosterona, que es la hormona sexual masculina natural más importante. La testosterona se sintetiza en el testículo en las células de Leydig y en su mayor parte es transformada en los tejidos en dihidrotestosterona (DHT), que es la forma más activa de la hormona.

Los estrógenos son sintetizados en el ovario, junto con la progesterona y una pequeña cantidad de andrógenos. La síntesis de estrógenos se produce en el folículo ovárico durante la primera fase del ciclo menstrual y en el cuerpo lúteo en la segunda fase; asimismo, la placenta también sintetiza estrógenos.

Los estrógenos y los progestágenos son sintetizados en el organismo de forma cíclica y controlada. Los estrógenos regulan el desarrollo y funcionalismo de los órganos y caracteres sexuales femeninos, el desarrollo del útero y mamas, el crecimiento y desarrollo en la pubertad y los cambios cíclicos que se producen en el endometrio. También posibilitan la maduración del epitelio vaginal y mantienen el pH adecuado de la vagina, lo que favorece el crecimiento de la flora bacteriana normal. El estrógeno natural más importante es el estradiol.

Los andrógenos, los estrógenos y los progestágenos actúan, igual que todos los esteroides, uniéndose a receptores intracelulares específicos situados en el citoplasma. El complejo hormona-receptor se traslada al núcleo e induce en último término la producción de determinadas proteínas a través de la síntesis de ARNm a partir de ácido desoxirribonucleico (ADN). Las distintas proteínas sintetizadas serán las responsables de los efectos de estas hormonas.

El progestágeno natural es la progesterona. Ésta se sintetiza en el cuerpo lúteo en la 2ª fase del ciclo menstrual y también en la placenta a partir del segundo a tercer mes de embarazo. Interviene junto con los estrógenos en el desarrollo endometrial, en los cambios cíclicos que se producen en el endometrio y es imprescindible para la gestación. Asimismo, tiene efectos antiestrogénicos, disminuyendo el número de receptores de estrógenos.

Al final del apartado de progestágenos se hará referencia al antiprogestágeno mefiprestona utilizado como píldora abortiva.

El uso farmacológico de estos tres tipos de hormonas, tanto las naturales como las de origen sintético o semisintético, está básicamente orientado hacia la terapia de sustitución en insuficiencias endocrinas.

Por último, en este capítulo se revisan los anticonceptivos hormonales, puesto que normalmente son asociaciones de un estrógeno y un progestágeno a dosis bajas que actúan inhibiendo la ovulación e impidiendo la implantación del óvulo fecundado.

ANDRÓGENOS

Como ya se ha dicho, los andrógenos tienen acción androgénica y anabolizante sin que sean ambas acciones totalmente disociables. Debido a esto, se dividirán los andrógenos en dos grupos: andrógenos con acción predominantemente androgénica y andrógenos con acción predominantemente anabolizante (Ver Tabla 1). Desde el punto de vista farmacológico, la principal diferencia entre ambos grupos se encuentra en las indicaciones.

Tabla 1. Tipos de andrógenos según su acción predominante

PREDOMINIO DE ACCIÓN ANDROGÉNICA	PREDOMINIO DE ACCIÓN ANABOLIZANTE
Testosterona	Metenolona
Mesterolona	Nandrolona Estanozolol

Andrógenos con acción predominantemente androgénica

La testosterona, junto con la DHT, interviene en el crecimiento normal y el desarrollo de los órganos sexuales masculinos, así como en la formación y mantenimiento de las características sexuales secundarias. También produce efectos anabolizantes que provocan un aumento de la síntesis de proteínas y el desarrollo óseo. Es la más utilizada para la terapia de reemplazo de la hormona natural.

No se emplea por vía oral por ser metabolizada rápidamente en el hígado. Se administra por vía intramuscular en forma de ésteres oleosos (propionato, cipionato y enantato) y se absorbe lentamente permitiendo la administración diaria para el propionato, cada 2-4 semanas para el cipionato y cada 3-6 semanas para el enantato.

La dosificación varía en función de la indicación y del tipo de éster. Se suele presentar en preparados de 25-250 mg para acción prolongada.

También se puede administrar en forma de parches transdérmicos, desde donde se absorbe testosterona de forma continua. Presenta un grado de unión a proteínas plasmáticas muy elevado (99%), se metaboliza fundamentalmente en el hígado, transformándose en parte en dihidrotestosterona, y se elimina principalmente por orina (90%) y el resto por las heces, ya que sufre circulación enterohepática.

La mesterolona se administra por vía oral, gracias a las modificaciones sufridas en su molécula y es más potente que los ésteres de testosterona. La dosis habitual es de 25 mg/8-12 horas.

Indicaciones
Los andrógenos están indicados, fundamentalmente, como terapia de sustitución en caso de insuficiencia endocrina en el varón, hipogonadismo primario y secundario, con la finalidad de corregir el déficit de testosterona y obtener sus efectos biológicos. También pueden usarse en el tratamiento de anemias arregenerativas porque aumentan la síntesis de eritropoyetina, aunque los índices de respuesta son muy variables, y como coadyuvantes en el tratamiento del carcinoma de mama avanzado en la mujer.

Efectos adversos
Su principal efecto adverso es la posible virilización, que se manifiesta en las mujeres en forma de acné, hirsutismo, cambios en la voz, desarrollo de la masa muscular, hipoplasia mamaria, alteraciones menstruales e infertilidad. Estos efectos suelen revertir al cesar el tratamiento, pero acostumbran a tardar tiempo en desaparecer y en algunos casos pueden ser irreversibles. En niños pueden producir virilización precoz y virilización patológica en niñas. Los signos o síntomas de androgenización (seborrea, erupciones acneiformes, hirsutismo, etc.) pueden ser indicativos de sobredosificación, por lo que es necesario informar al paciente sobre ellos para que los pueda detectar.

En el varón adulto pueden originar azoospermia e impotencia, ya que inhiben la producción hipofisaria de gonadotropinas mediante el mecanismo normal de regulación de sus concentraciones, priaprismo y prostatismo en ancianos. También pueden producir, fundamentalmente a dosis elevadas, hepatotoxicidad, edema por retención de agua y sodio, hipercolesterolemia e hipercalcemia, priaprismo.

En niños, aunque inicialmente provocan un aumento del crecimiento, pueden originar cierre precoz de la epífisis ósea y detención del crecimiento.

Hay que tener en cuenta que los andrógenos pueden acelerar el crecimiento de neoplasias malignas de la próstata.

Contraindicaciones y precauciones
Están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a los andrógenos, en carcinoma de mama en varones, carcinoma de próstata, hipercalcemia, insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave y en el embarazo.

Los andrógenos causan virilización de los genitales externos del feto femenino con posible aparición de clitoromegalia y desarrollo vaginal anormal. La incidencia aumenta cuando se administran durante el primer trimestre del embarazo. En este caso, el riesgo potencial embriotóxico y/o teratógeno supera claramente el teórico beneficio terapéutico, por lo que los andrógenos están contraindicados en mujeres que están o pretendan estar embarazadas. Por ello, se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que adopten medidas anticonceptivas eficaces durante todo el tratamiento e, incluso, algún tiempo después del mismo.

Su administración en mujeres y niños es muy discutible, por los graves efectos secundarios, y sólo hay que administrarlos cuando sea estrictamente necesario. Deberá realizarse una estrecha vigilancia y un ajuste de la posología adecuado, principalmente en niños y prepúberes, ya que su administración puede producir cierre prematuro de la epífisis (varones y hembras), pubertad precoz (varones) y virilización (hembras).

Es necesario tener especial precaución y vigilar a los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, antecedentes de infarto de miocardio, hipertensión o edema.

Son sustancias prohibidas en el deporte de competición y susceptibles de producir un resultado positivo en un control de dopaje.

Interacciones
- Asociados a anticoagulantes orales se puede producir aumento del efecto anticoagulante. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, es preciso realizar una estrecha monitorización, sobre todo en el momento de comenzar o en el de interrumpir el tratamiento con andrógenos.
- Los andrógenos pueden disminuir la concentración de glucosa en sangre y, por consiguiente, reducir las necesidades de antidiabéticos.

- La administración simultánea de oxifenbutazona y andrógenos puede dar lugar a concentraciones séricas de oxifenbutazona elevadas.

Andrógenos con acción predominantemente anabolizante

Son variaciones moleculares de los anteriores, donde sólo se ha conseguido, en parte, disociar la acción anabolizante de la acción androgénica.

Sus características farmacológicas generales (mecanismo de acción, efectos secundarios, contraindicaciones y precauciones) son semejantes a las del grupo de los andrógenos con acción fundamentalmente androgénica.

Su utilidad fundamental se encuentra en pacientes con alteraciones del metabolismo proteico con pérdida de masa muscular asociadas a desnutrición severa debida a tratamiento con antineoplásicos, dosis altas de corticoides, infecciones graves, etc. También se pueden emplear en la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en algunos tipos de anemias.

Su uso en casos de desnutrición o anorexia no está justificado, ya que una alimentación adecuada y un buen entrenamiento físico son suficientes para recuperar la masa muscular. Es necesario que sean reservados para casos muy específicos donde existan expectativas beneficiosas razonables para el paciente. Es importante recordar que para obtener efecto anabolizante es preciso un aporte calórico y proteínico adecuado.

Debido al riesgo de virilización y retraso en el crecimiento, no es recomendable su administración en niños. Su uso por parte de deportistas de competición es fraudulenta y su consumo está prohibido, de hecho, no está probado que el rendimiento deportivo aumente de forma significativa con el consumo de anabolizantes. La metenolona y la nandrolona se administran por vía intramuscular profunda y el estanozolol, por vía oral e intramuscular. Esta última vía es más cómoda, pero tiene mayor riesgo de hepatotoxicidad, por lo que se suelen evitar estos preparados en pacientes con insuficiencia hepática.

ESTRÓGENOS

Este tipo de hormonas se emplea en terapéutica en forma de preparados de origen variado (naturales, semisintéticos o sintéticos) y de distinta naturaleza química (esteroides y no esteroides), no existiendo grandes diferencias en cuanto a la acción y los efectos secundarios de los distintos fármacos.

Los preparados sintéticos presentan mejor biodisponibilidad que los naturales, ya que estos últimos se metabolizan rápidamente en el hígado. En cuanto a las diferencias de potencia de unos fármacos a otros, éstas se pueden corregir ajustando la dosis.

En mujeres postmenopáusicas u ovarectomizadas, la administración de estrógenos amortigua los cambios metabólicos y los síntomas asociados a la pérdida de la función ovárica. Asimismo, los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea después de la menopausia.

En la Tabla 2 aparecen clasificados los estrógenos en función de la vía de administración.

Aunque los tratamientos con estrógenos suelen ser de larga duración o crónicos, de forma general, se prefieren las formas no retardadas. Éstas tienen la ventaja de poder reajustar la posología en caso de aparición de efectos secundarios dependientes de dosis como náuseas y vómitos. Además, el riesgo de hiperplasia de endometrio obliga a tratamientos cíclicos en combinación con progestágenos.

El estradiol es el estrógeno natural más importante. Una vez administrado, su grado de unión a proteínas plasmáticas es elevado. Se metaboliza rápidamente en el hígado, dando lugar a metabolitos con menor actividad estrogénica, como estrona y estriol. La forma oral sufre metabolismo de primer paso y se elimina mayoritariamente con la orina en forma de metabolitos conjugados y una pequeña parte de forma inalterada. Una pequeña cantidad se excreta vía biliar y sufre recirculación enterohepática.

Tabla 2. Clasificación de estrógenos en función de la vía de administración

VÍA	FÁRMACO	
ORAL	Estradiol Estriol Estrona Tibolona	Los preparados orales no retardados son la mejor forma de administración de estrógenos en la mayoría de sus aplicaciones
TRANSDÉRMICA	Estradiol	La vía transdérmica representa la mejor alternativa a la vía oral
VAGINAL	Promestrieno Estriol Estradiol	Esta vía se utiliza en casos de vaginitis atrófica para obtener efecto local

Indicaciones

- En pacientes con hipogonadismo femenino primario o secundario. En estas afecciones el tratamiento con estrógenos permite desarrollar o mantener los caracteres sexuales.
- Como terapia sustitutiva de estrógenos en el síndrome menopáusico femenino, dirigida sobre todo a paliar su sintomatología (síntomas vasomotores y atrofia vaginal).

El tratamiento en trastornos postmenopáusicos suele durar de dos a cinco años, con este fin se suele administrar un estrógeno (habitualmente estradiol por vía transdérmica), del día 1 al 25 del ciclo teórico, asociado a un progestágeno por vía oral del día 15 al 25.

El parche se aplica en una zona de piel sana y limpia, evitando la zona mamaria, y se retira y cambia cada tres días o antes si se despega. No aplicar dos veces seguidas en el mismo sitio. La terapia sustitutiva tiene un triple beneficio para la paciente, ya que alivia la sintomatología postmenopáusica y previene la osteoporosis y la patología coronaria.

En mujeres sin útero, la terapia hormonal sustitutiva se realiza con estrógenos solamente.

- Cáncer de próstata y mama (en tratamiento paliativo). Esta indicación se encuentra en desuso, puesto que se suelen utilizar medicamentos más potentes tales como los antiestrógenos (tamoxifeno) en el cáncer de mama y antiandrógenos (ciproterona y flutamida) en el prostático.
- Anticoncepción. Se administran estrógenos asociados a un progestágeno.

Los estrógenos inhiben la secreción de gonadotropinas y, por tanto, impiden la ovulación. Además, alteran el transporte del óvulo en la trompa, la acidez y densidad del moco cervical y las condiciones del endometrio. Por este motivo, pueden emplearse para evitar el embarazo, tanto tomados de forma continua y preventiva como en casos aislados, después de una relación no protegida (anticoncepción de urgencia, popularmente conocida como *píldora del día después).*

Efectos secundarios

A dosis sustitutivas o de reemplazo, no suelen provocar efectos adversos. A dosis más elevadas pueden producir molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia), retención de sodio y edema, aumento de peso, ginecomastia y mastalgia hepatitis colestática, ictericia, depresión, irritabilidad, mareos y cefalea. La aplicación transdérmica puede causar eritema y prurito en la zona de aplicación, desapareciendo generalmente a los 3-4 días de cambiar el parche. Con menor frecuencia se ha observado tumefacción, pápulas o vesículas y descamación. Durante la menopausia, la terapia hermanal sustitutiva (THS) puede aumentar ligeramente el riesgo de padecer un cáncer de mama y fibromas benignos en el útero. Los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, el tratamiento con estrógenos solos aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio.

La adición de un progestágeno por lo menos 12 días al mes reduce el riesgo inducido por los estrógenos de hiperplasia de endometrio en mujeres no histerectomizadas.

Contraindicaciones y precauciones

Las principales contraindicaciones de los estrógenos son:

- Hipersensibilidad a los estrógenos.
- En pacientes embarazadas, ya que está plenamente demostrado su potencial teratogénico. Pueden producir malformaciones vertebrales, anales, cardiacas, traqueales, esofágicas, radiales y renales. Asimismo, pueden causar efectos de feminización de los fetos masculinos.
- Cáncer de mama y cáncer de endometrio estrógeno-dependientes.

Hay que tener especial precaución en hiperprolactinemia, en pacientes diabéticos, con depresión, con alteraciones cardiacas (insuficiencia cardiaca, insuficiencia coronaria), con insuficiencia renal, con riesgo de tromboembolismo o con epilepsia. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en caso de que el paciente experimente algún episodio de hipercalcemia o tromboembolismo (tromboflebitis, insuficiencia cerebrovascular, embolismo pulmonar).

Interacciones

- Los estrógenos son inhibidores enzimáticos, por tanto, pueden aumentar los niveles plasmáticos de determinados fármacos como: antidepresivos tricíclicos, ß-bloqueantes, benzodiacepinas, corticoesteroides, teofilina y ciclosporina.
- Con antibacterianos de amplio espectro (ampicilina, tetraciclinas) puede producirse disminución de la actividad del estrógeno, por disminución de su reabsorción al destruirse la flora intestinal.
- Asociados a fármacos antihipertensivos, puede haber inhibición del efecto antihipertensivo por el efecto hipertensor intrínseco de los estrógenos.
- La eficacia de los estrógenos puede ser reducida por fármacos inductores de su metabolismo hepático como anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), griseofulvina y rifampicina.

PROGESTÁGENOS

La progesterona y sus derivados sintéticos y semisintéticos forman el grupo farmacológico de los progestágenos. La progesterona es metabolizada por el hígado muy rápidamente y, por tanto, su disponibilidad por vía oral es muy baja. Los derivados sintéticos de la progesterona (noretisterona, linestrenol) presentan una mayor biodisponibilidad oral y son bastante más potentes que la progesterona.

La administración farmacológica de progestágenos a mujeres con un nivel adecuado de estrógenos, a las dosis recomendadas, transforma el endometrio proliferativo en endometrio secretorio.

La clasificación más empleada se realiza en función de la vía de administración del preparado (Ver Tabla 3).

El linestrenol difiere en su origen del resto de los progestágenos, ya que es un derivado semisintético de la testosterona. Los progestágenos derivados de la testosterona se usan sobre todo como componentes de anticonceptivos hormonales. Tienen mayor efecto androgénico que los derivados de la progesterona siendo, por tanto, menos apropiado para las indicaciones usuales de los progestágenos solos.

La elección del progestágeno depende de la indicación. Así, las formas orales son preferibles en tratamientos cíclicos o cortos como, por ejemplo, en hemorragia uterina funcional o en dismenorrea; mientras que los preparados de depósito son preferibles, por ejemplo, en el tratamiento de la endometriosis y en algunos tipos de cáncer.

También existen preparados de progesterona para administración por vía vaginal en reposición progesterónica en las deficiencias completas de ovario como suplemento de la fase lútea de los ciclos espontáneos o inducidos en mujeres hipofértiles o con esterilidad primaria o secundaria, y en amenaza de aborto o como prevención en abortos reiterados, ambos por insuficiencia lútea.

Tabla 3. Clasificación de progestágenos en función de la vía de administración

VÍA ORAL	INYECTABLES DE DEPÓSITO
Progesterona	Gestonorona
Linestrenol	Hidroxiprogesterona
Medroxiprogesterona	Medroxiprogesterona
Noretisterona	
Desogestrel	
Levonorgestrel	

Indicaciones

La progesterona y los progestágenos aislados se utilizan en hemorragias uterinas funcionales, en el síndrome premenstrual, dismenorreas y en el cáncer de endometrio.

Algunos de ellos, como la medroxiprogesterona, se pueden emplear como anticonceptivo, por vía oral o intramuscular en preparado de depósito, ya que producen un espesamiento del moco cervical que impide la entrada de espermatozoides. Los preparados orales se ingieren durante todos los días del ciclo menstrual y el preparado de depósito mantiene el efecto anticonceptivo durante un mes. Se emplean en situaciones especiales, tales como mujeres con factores de riesgo cardiovascular.

Asociados a estrógenos, los progestágenos se emplean en algunos casos de amenorrea, en el síndrome menopáusico y como anticonceptivos hormonales.

Efectos secundarios

Pueden producir amenorrea y hemorragias uterinas, mastodinia, náuseas, debilidad, hinchazón de pies y tobillos, aumento de peso, fenómenos tromboembólicos y dolor de espalda. Todos los progestágenos tienen un efecto virilizante discreto, pero apreciable.

Contraindicaciones y precauciones

Los progestágenos, de forma general, están contraindicados en pacientes con hemorragia uterina o vaginal, tromboflebitis, trastornos tromboembólicos, apoplejía cerebral, alteraciones hepáticas, en el embarazo y en la lactancia.

Interacciones

- Asociados a fármacos anticoagulantes puede haber disminución de la eficacia de estos últimos, ya que los progestágenos pueden afectar a los factores de coagulación.
- La administración conjunta con antidiabéticos puede originar disminución de la eficacia antidiabética debido a la disminución en la tolerancia a la glucosa, provocada en ocasiones por los progestágenos.
- La asociación con fármacos inductores enzimáticos como anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína o fenobarbital), griseofulvina o rifampicina puede producir inhibición del efecto del progestágeno por el posible aumento de su metabolismo hepático.

ANTIPROGESTÁGENOS

Mifepristona (RU486): es un esteroide sintético de acción antiprogestagénica empleada en la interrupción del embarazo (píldora abortiva) y como alternativa, en inducción del parto por muerte fetal.

Se administra hasta el día 49 de amenorrea a dosis de 600 mg por vía oral, seguido de un análogo de prostaglandinas como misoprostol (400 µg) por vía oral o vaginal a los dos o tres días de la administración de mifepristona.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

La mayor parte de los anticonceptivos hormonales son preparados que presentan una combinación de estrógeno y progestágeno a dosis bajas.

Actúan inhibiendo la ovulación a nivel del eje hipotálamo-hipófisis (de ahí la denominación de anovulatorios). Además, alteran la acidez y densidad del moco cervical, las secreciones cervicales se hacen impermeables a la migración de espermatozoides dificultando su entrada y producen cambios en el endometrio que dificultan la implantación del óvulo fecundado. Por tanto, tienen efecto anovulatorio y anticonceptivo. Utilizados correctamente su eficacia es muy alta y ofrecen una elevada protección frente al embarazo (0,1 a 3% de fallos).

Las causas más frecuentes por las que disminuye su eficacia son: olvido de una dosis, aumento en el intervalo de los días de descanso, alteraciones digestivas (vómitos y diarrea) e interacciones con otros fármacos. La vía de administración más frecuente es la oral, aunque también existen preparados para administración parenteral.

Se clasifican según su composición y vía de administración en:

- Anticonceptivos hormonales combinados orales:
  - Trifásicos
  - Bifásicos
  - Monofásicos
- Anticonceptivos hormonales inyectables, implante o parche transdérmico.

Anticonceptivos hormonales combinados orales trifásicos

Contienen proporciones crecientes de progestágeno, con el fin de asemejarse lo más posible a las concentraciones hormonales fisiológicas de un ciclo normal.

Estos preparados, teóricamente alteran menos los patrones metabólicos normales pero no se han demostrado ventajas clínicas con su uso y no parece que aporten ningún beneficio en cuanto a la aparición de efectos secundarios.

Los fármacos de este subgrupo más empleados son la asociación de etinilestradiol con levonorgestrel y etinilestradiol con gestodeno.

Anticonceptivos hormonales combinados orales bifásicos

Son similares a los trifásicos pero en dos escalones de dosis, decreciente de estrógeno y creciente de gestágeno. Los más recientes contienen desogestrel que tiene una mayor potencia como inhibidor de la ovulación, aunque se asocian a un aumento del riesgo de tromboembolismo.

La asociación más usada de este subgrupo es la de etinilestradiol con desogestrel.

Anticonceptivos hormonales combinados orales monofásicos

Son los más utilizados. Contienen una combinación fija de estrógeno y progestágeno (todos los comprimidos tienen la misma composición).

Se administran una vez al día durante 21 días. Considerando el día uno el primero de la menstruación, se comienzan a administrar a partir del quinto día del ciclo hasta el día 26.

En el periodo de descanso (siete días), se presenta una menstruación más escasa de lo habitual y se continúa de nuevo con la administración de la misma forma. En algunos casos, la menstruación desaparece por completo; si así fuera, y una vez descartado el embarazo, el anticonceptivo debe seguir tomándose al ritmo indicado.

Los fármacos de este subgrupo más empleados son los mismos que en los trifásicos, la asociación de etinilestradiol con levonorgestrel y etinilestradiol con gestodeno.

Anticonceptivos hormonales inyectables

Contienen un estrógeno y un progestágeno en solución oleosa de depósito.

Se administran vía intramuscular mensualmente en el 10º día del ciclo. Son útiles en mujeres con olvidos reiterados en las tomas de anticonceptivos orales.

Los fármacos de este subgrupo más usados son la asociación de estradiol con etonogestrel.

Anticonceptivos hormonales en parche transdérmico

Contienen estrógeno y progestágeno, similares a los anticonceptivos orales, y son una alternativa para mujeres incumplidoras de la terapia oral. La eficacia es dudosa en mujeres con un peso superior a 90 kg y tienen menos experiencia de uso.

Los fármacos de este subgrupo más utilizados son la asociación de etinilestradiol con norelgestromina.

Anticonceptivos hormonales en implante

Se emplean el etonogestrel y el levonorgestrel como implantes subcutáneos en casos excepcionales cuando no es posible el cumplimiento por vía oral. Los fármacos de este subgrupo más empleados son el etonogestrel y el levonorgestrel.

Indicaciones

- Trastornos menstruales funcionales: en este caso se deben administrar al menos durante seis meses.
- Reposo ovárico.
- Control de natalidad como anticoncepción continua.
- Anticoncepción de urgencia *(píldora del día después)* después de una relación sexual no protegida; su administración suele realizarse lo antes posible y siempre en las primeras 72 horas después de la relación. Se administra 0,1 mg de etinilestradiol y 1 mg de norgestrel (o 0,5 mg de levonorgestrel) por vía oral, repitiéndose la dosis a las 12 h.

Efectos secundarios

La anticoncepción hormonal presenta gran cantidad de efectos adversos, en su mayoría de escasa importancia, aunque pueden dar lugar a efectos graves.

Entre los efectos leves: ligero aumento de peso, disminución de la libido, náuseas, vómitos, cefalea, tensión mamaria, retención hídrica, ansiedad, dermatológicos (acné) y depresión.

Entre los efectos graves: flebotrombosis y tromboflebitis, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares.

Estos riesgos aumentan en mujeres fumadoras, obesas y mayores de 35 años.

Contraindicaciones y precauciones

Contraindicaciones absolutas: embarazo, lactancia, hepatopatía activa, antecedentes de tromboembolismo, coronariopatías, enfermedad vascular cerebral, neoplasias estrógenodependientes, hipertensión grave, diabetes con complicaciones vasculares y fumadoras mayores de 35 años.

Contraindicaciones relativas

Hipertensión leve-moderada, obesidad, hiperlipidemia, diabetes mellitus controlada, migraña, epilepsia, fumadoras, depresión, obesidad y lactancia. El tratamiento tiene que ser suspendido si el paciente experimenta por primera vez o aumenta la incidencia de cefaleas, si se producen alteraciones visuales, signos de tromboflebitis o tromboembolia, ictericia colestática, ataques epilépticos, hipertensión manifiesta, así como en aquellas mujeres que vayan a ser intervenidas quirúrgicamente (suspensión previa de seis semanas).

Hay que realizar una historia personal y familiar y un examen físico completos antes de iniciar la administración de anticonceptivos hormonales y estos deben repetirse periódicamente.

Tienen que ser administrados con precaución y bajo control en mujeres con trastornos metabólicos, como diabetes no complicada, hiperlipidemia, obesidad, hipertensión y distrofia uterina.

Fármacos que disminuyen el efecto de los anticonceptivos hormonales

- Todos los antiepilépticos (excepto el ácido valproico).
- Rifampicina.
- Metronidazol.
- Penicilinas, como la ampicilina y derivados.
- Cefalosporinas.
- Eritromicina.
- Tetraciclinas.
- Cloranfenicol.
- Trimetroprim/sulfametoxazol.
- Antifúngicos azólicos (fluconazol, itraconazol, ketoconazol).
- Griseofulvina.
- Pirazolonas.

Recomendaciones de uso

- El empleo de anticonceptivos hormonales debe realizarse siempre bajo control sanitario.
- Siempre que exista riesgo de pérdida del efecto ha de asociarse otro método anticonceptivo.
- Durante el primer ciclo se recomienda usar otras medidas anticonceptivas.
- La toma de comprimidos es necesario que se ejecute aproximadamente a la misma hora. Es conveniente asociar la toma a actividades rutinarias que se repiten diariamente para evitar olvidos.
- En caso de olvido de una toma oral, la usuaria debe saber cómo actuar; no obstante, puede haber variaciones de unos preparados a otros, por lo que hay que leer atentamente la información de cada preparado farmacológico. De forma general:
  - Si han transcurrido menos de 12 h desde la hora a la que se tomaba normalmente el anticonceptivo, hay que tomar la dosis olvidada y continuar con la pauta.
  - Si han transcurrido más de 12 h; no puede asegurarse la protección anticonceptiva, por lo que deben asociarse métodos de barrera, tomar sólo la última dosis olvidada y empezar un nuevo ciclo.

- En caso de vómitos y/o diarrea intensa, es necesario continuar el ciclo habitual y adoptar, además, precauciones con métodos de barrera.
- Si existe la necesidad de tomar otros medicamentos, la usuaria tiene que consultar para que se valoren posibles interacciones medicamentosas.
- Si se sospecha la posibilidad de que exista embarazo, debe suspenderse la toma de anticoncepción (ya que los preparados anticonceptivos son teratógenos) y consultar sobre el procedimiento a seguir.
- La usuaria, si es fumadora, es necesario que conozca que el tabaco puede aumentar el riesgo de accidentes tromboembólicos.
- Por último, indicar que la intercepción (anticoncepción de urgencia) no debe considerarse como método anticonceptivo rutinario. Tiene que quedar indicado para casos aislados: violación, rotura de preservativo masculino o femenino, fallos en otros métodos de barrera.

RESUMEN

- Los andrógenos, los estrógenos y los progestágenos actúan uniéndose a receptores intracelulares e induciendo la producción de determinadas proteínas a través de la síntesis de ARNm a partir de ADN. Están indicados, fundamentalmente, como terapia de sustitución en caso de insuficiencia endocrina en el varón, hipogonadismo primario y secundario, con la finalidad de corregir el déficit de testosterona y obtener sus efectos biológicos. El principal efecto adverso de los mismos es la virilización, manifestándose en las mujeres en forma de acné, hirsutismo, cambios en la voz, desarrollo de la masa muscular, hipoplasia mamaria, alteraciones menstruales e infertilidad. En niños pueden producir virilización precoz y virilización patológica en niñas, así como cierre prematuro de la epífisis (varones y hembras), pubertad precoz (varones) y virilización (hembras). Es necesario informar al paciente sobre la posible aparición de estas manifestaciones, ya que pueden ser indicativas de sobredosificación.

- Los andrógenos están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad, en carcinoma de mama en varones, carcinoma de próstata, hipercalcemia, insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave y en el embarazo (el riesgo potencial embriotóxico y/o teratógeno supera claramente el teórico beneficio terapéutico).

- Los estrógenos están indicados, fundamentalmente, en pacientes con hipogonadismo femenino primario o secundario, como terapia sustitutiva en el síndrome menopáusico y en el tratamiento en trastornos postmenopáusicos. A dosis sustitutivas, no suelen provocar efectos adversos. A dosis más elevadas, pueden producir molestias gastrointestinales, retención de sodio y edema, aumento de peso, ginecomastia y mastalgia, hepatitis colestática, ictericia, depresión, irritabilidad, mareos y cefalea.

- El tratamiento con estrógenos debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de hipercalcemia o tromboembolismo (tromboflebitis, insuficiencia cerebrovascular, embolismo pulmonar).

- La progesterona y los progestágenos se emplean en hemorragias uterinas funcionales, en el síndrome premenstrual, dismenorreas y en el cáncer de endometrio. Los progestágenos pueden producir como efectos adversos amenorrea, mastodinia, náuseas, debilidad, hinchazón de pies y tobillos, aumento de peso, fenómenos tromboembólicos y dolor de espalda.

- La mayor parte de los anticonceptivos hormonales son preparados que presentan una combinación de estrógeno y progestágeno a dosis bajas. Tienen efecto anticonceptivo y anovulatorio. La anticoncepción hormonal presenta gran cantidad de efectos adversos, en su mayoría de escasa importancia, aunque pueden producirse efectos graves como flebotrombosis y tromboflebitis, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Estos riesgos aumentan en mujeres fumadoras, obesas y mayores de 35 años. Las contraindicaciones absolutas de los anticonceptivos orales son: embarazo, lactancia, hepatopatía activa, antecedentes de tromboembolismo, coronariopatías, enfermedad vascular cerebral, neoplasias estrógeno-dependientes, hipertensión grave, diabetes con complicaciones vasculares y fumadoras mayores de 35 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008]. URL disponible en: http//www.portalfarma.com http://www.portalfarma.com
- Insalud. Gerencia de atención primaria de Cuenca. Guía farmacoterapéutica en atención primaria. Madrid: Insalud-Gerencia de Atención Primaria de Cuenca; 1999.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

34 Hormonas hipofisarias y tiroideas

Ana Carlavilla Noguera

Objetivos

- Conocer las principales características farmacológicas de los distintos fármacos: indicaciones, vías de administración, contraindicaciones, etc.
- Detectar los principales efectos secundarios de cada fármaco.
- Informar al paciente sobre la correcta administración de estos medicamentos y sobre cómo detectar los efectos secundarios más característicos.
- Administrar correctamente la oxitocina, comprendiendo la importancia de no abandonar nunca a una paciente a la que se le esté administrando oxitocina intravenosa.

INTRODUCCIÓN

La hipófisis está dividida en dos porciones: la anterior o adenohipófisis, con una estructura glandular, y la posterior o neurohipófisis, de estructura nerviosa. Cada una de ellas libera sus propias hormonas: la adenohipófisis libera somatropina (hormona del crecimiento o GH), corticotropina (ACTH) y hormona estimulante del tiroides (TSH), entre otras; la neurohipófisis libera oxitocina, que se sintetiza en el hipotálamo y se almacena en la neurohipófisis, y hormona antidiurética o vasopresina (ADH).

La glándula tiroides está integrada en el sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides con el fin de mantener los niveles adecuados de hormonas tiroideas. La hormona TRH (hormona liberadora de TSH), de origen hipotalámico, controla la liberación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) por la adenohipófisis. La TSH actúa como mensajero estimulando al tiroides para que sintetice las hormonas tiroideas T_3 y T_4 (Ver Imagen 1).

En este capítulo se revisan las hormonas hipofisarias somatropina, corticotropina, oxitocina y hormona antidiurética, las hormonas tiroideas T_3 y T_4 y los fármacos antitiroideos carbimazol, tiamazol y propiltiouracilo.

HORMONAS DE LA HIPÓFISIS

Somatropina (GH)

La somatropina o GH es la hormona humana del crecimiento. Es un agente anabólico y anticatabólico que estimula el crecimiento de los huesos largos e incrementa el número y tamaño de las células musculares. Actúa uniéndose a receptores específicos situados en diversos tipos de células, como hepatocitos, adipocitos, linfocitos, células hematopoyéticas, etc. En el adulto normosecretor se comporta como un anabolizante estimulando la síntesis proteica. Tiene acción lipolítica y aumenta la masa muscular.

Los preparados farmacológicos de hormona natural fueron retirados hace tiempo al aparecer algunos casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jacob debida a la contaminación de dichos preparados. En la actualidad, se administra el análogo de la hormona obtenido por ingeniería genética.

La somatropina está indicada en niños con fallo en el crecimiento debido a déficit de GH (enanismo hipofisario), baja estatura en niñas asociada con el síndrome de Turner y retraso del crecimiento en niños prepúberes debido a enfermedad renal crónica.

En adultos su uso es controvertido. El organismo sigue produciendo hormona del crecimiento en la edad adulta, pero su producción empieza a declinar a partir de los 30 años y de forma marcada a partir de los 50, no estando aún aclarado el papel fisiológico de esta hormona en estas edades. No obstante, también está indicada en

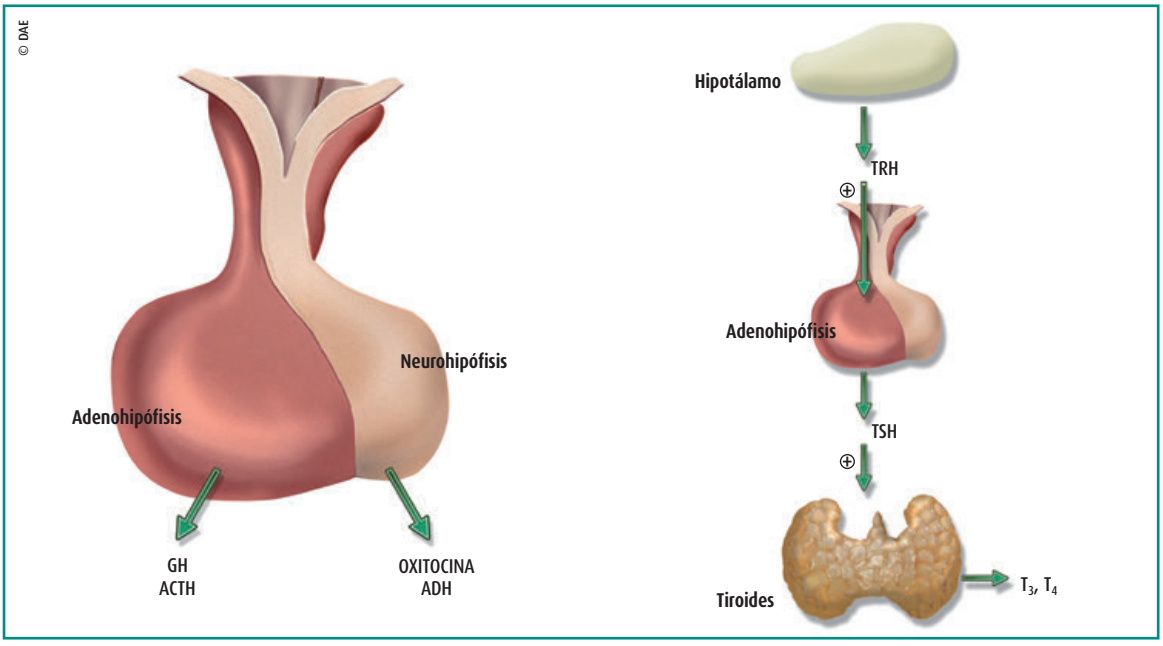


Imagen 1. Hormonas hipofisarias y tiroideas

adultos con deficiencia de hormona de crecimiento pronunciada en enfermedad hipotalámica-hipofisaria.

Se puede administrar por vía intramuscular y subcutánea. Por esta última vía es necesario rotar el punto de inyección para evitar la aparición de lipoatrofia.

La dosis habitual en niños con fallo en el crecimiento es de 0,07-0,1 UI/kg/día o 25-35 g/kg/día o 0,7-1,0 mg/m^2/día, en dosis única vespertina.

La somatropina está contraindicada en pacientes con epífisis cerradas, hipersensibilidad al fármaco y neoplasias activas. Tampoco es recomendable administrarla si existe evidencia de progresión o recurrencia de una lesión intracraneal subyacente.

Como efectos adversos, puede producir hiperglucemia, glucosuria, cetosis, cefaleas, debilidad e hipotiroidismo.

Corticotropina (ACTH)

Es una hormona mensajera que estimula las glándulas suprarrenales para que sinteticen glucocorticoides y otros esteroides.

La hormona natural es un polipéptido de 39 aminoácidos (de los cuales únicamente los 24 primeros son responsables de la acción hormonal) que sólo se importa para indicaciones aprobadas en el país de origen, previa petición individualizada con informe, si no han funcionado fármacos alternativos.

Se administra un preparado sintético análogo de la corticotropina llamado tetracosáctido, que contiene sólo los primeros aminoácidos de ésta y que tiene la misma acción que la hormona natural y menor capacidad antigénica.

El tetracosáctido está indicado en el diagnóstico de la función corticosuprarrenal y para estimular la producción de glucocorticoides, poco uso, en las afecciones donde estos son terapéuticamente útiles como, por ejemplo, en enfermedades reumáticas (cuando hay mala tolerabilidad gastrointestinal a los glucocorticoides orales o efecto insuficiente de dosis normales de glucocorticoides), afecciones neurológicas (brotes agudos de esclerosis múltiple, encefalopatía mioclónica infantil), dermatosis crónicas que no responden a corticoides y enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), además de como coadyuvante en oncología, ya que mejora el estado general del paciente y la tolerancia a la quimioterapia.

Se administra por vía intramuscular e intravenosa. La dosis para uso terapéutico en casos agudos es de 1 mg/12 h. Una vez controlada la sintomatología aguda, se reduce la dosis a 0,5 mg/2-3 días. La dosis con fines diagnósticos es 0,25 mg (25 U de ACTH).

Para la administración del preparado farmacológico hay que tener en cuenta que la suspensión es relativamente fluida y algo opalescente. Es necesario agitar la ampolla antes de su empleo y conservar el preparado en el frigorífico.

El tetracosáctido está contraindicado en pacientes con historial de alergia a la ACTH, enfermedades infecciosas, psicosis aguda, síndrome de Cushing, úlcera péptica activa, síndrome adrenogenital y como terapia en insuficiencia adrenocortical. Los pacientes con asma u otras formas de alergia tienen mayor riesgo de reacciones anafilácticas y se debe tener especial precaución en pacientes con diabetes, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, depresión, miastenia gravis e hipertensión.

En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afectan, principalmente, al sistema endocrino y al equilibrio electrolítico. Las reacciones adversas más características son: edemas, hipopotasemia, signos de hiperactividad adrenal, hiperglucemia, erupciones acneiformes, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea y reacciones alérgicas.

Hormona antidiurética (ADH)

La hormona antidiurética natural (vasopresina) es un polipéptido formado por nueve aminoácidos que no se administra en terapéutica. Las sustancias utilizadas son también nonapéptidos, análogos de la hormona natural: la desmopresina y la terlipresina.

La desmopresina es un derivado sintético de la vasopresina más resistente a las enzimas tisulares y con menor acción vasopresora, esto es debido a que han efectuado dos cambios en la hormona natural: una desaminación y la sustitución de L-arginina por D-arginina en posición 8, conduciendo a un aumento considerable de la duración de acción y a la práctica supresión de la actividad vasopresora.

Está indicada en pacientes con diabetes insípida central, enuresis nocturna en niños mayores de cinco años y en la prueba de capacidad de concentración renal, especialmente, en el diagnóstico diferencial de infecciones urinarias (cistitis, pielonefritis).

La vía de elección es la intranasal, la dosis frecuente es de 10-40 g/día y está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al medicamento, polidipsia habitual o de tipo psicógeno, patologías que se estén tratando con diuréticos (p. ej.: insuficiencia cardiaca congestiva), así como en el embarazo y la lactancia. También se puede administrar por vía intravenosa, subcutánea y oral; esta última como vía alternativa.

La terlipresina es un profármaco inactivo que se convierte lentamente después de su administración en vasopresina-lisina o lipresina (fármaco que se administró durante un tiempo, pero que en la actualidad no esta disponible) con actividad antidiurética y débil

efecto vasopresor. Está indicada en el tratamiento de la hemorragia digestiva por rotura de varices esófágicas.

Se administra por vía intravenosa, una dosis cada cuatro horas ajustada al peso del paciente (< 50 kg: 1 mg; 50-70 kg: 1,5 mg; > 70 kg: 2 mg). En niños no existe experiencia de uso.

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al fármaco, shock séptico, insuficiencia renal crónica, asma bronquial, insuficiencia respiratoria, embarazo y lactancia.

Los efectos adversos más característicos son dolor abdominal, náuseas, diarrea, palidez, hipertensión arterial, jaqueca, bradicardia, hiponantremia e intoxicación acuosa si se producen balances hídricos positivos.

Oxitocina

El músculo liso uterino posee un elevado grado de actividad autónoma capaz de provocar contracciones espontáneas. La oxitocina es la hormona natural estimulante del útero, es sintetizada principalmente en núcleos hipotalámicos, se almacena en la hipófisis (neurohipófisis), se libera fundamentalmente en el momento del parto y estimula el músculo uterino a partir del 5º-6º mes de embarazo, provocando contracciones uterinas cíclicas separadas por periodos de relajación. Este efecto es dependiente de los niveles de estrógenos y progestágenos, y del tiempo de gestación.

La oxitocina estimula indirectamente el músculo liso uterino, ya que induce un aumento de la permeabilidad al sodio en las miofibrillas uterinas. Las contracciones uterinas producidas por el empleo farmacológico de oxitocina son iguales a las producidas fisiológicamente en el útero grávido a término, incrementando la frecuencia, la intensidad y la duración de la contracción uterina. Por tanto, cuando se administra oxitocina en un parto ya iniciado, se produce un aumento de la fuerza y el ritmo de las contracciones, y si la dosis es alta puede llegarse a un estado de contracción continua del útero sin periodos de relajación intermedios que puede producir sufrimiento fetal.

También tiene efectos vasodilatadores sistémicos que pueden originar taquicardias compensatorias.

En terapéutica se emplea oxitocina sintética y además existen otros fármacos capaces de estimular selectivamente el músculo uterino, como algunos alcaloides del cornezuelo del centeno y derivados de prostaglandinas.

La oxitocina está formada por nueve aminoácidos, no es activa por vía oral y se administra por vía intramuscular e intravenosa. Se emplea en la inducción o estimulación del parto a término, en la inercia uterina para estimular la contractibilidad en casos de inercia uterina primaria o secundaria y para controlar la hemorragia postparto en las pacientes donde los derivados del cornezuelo del centeno no estén indicados.

Indicaciones y dosificación

- Inducción o estimulación del parto por vía intravenosa en infusión. La solución se prepara disolviendo una ampolla de 10 UI en 1.000 ml de solución salina fisiológica o Ringer lactato, asegurando la homogeneidad de la mezcla (resultando 10 mUI/ml de oxitocina). La administración se inicia con una dosis inicial que no supere 1-3 mUI/min (6-18 microgotas/min), aumentando gradualmente en incrementos de 1-2 mUI/min cada 15-60 min hasta respuesta. La dosis máxima es de 20 mUI/min (120 microgotas/min).

  Es necesaria una vigilancia cuidadosa de la paciente (frecuencia cardiaca fetal y maternal, presión arterial materna, monitorización de las contracciones, etc.), con el fin de ajustar la dosis individualmente. Es un error muy grave abandonar a una parturienta que está recibiendo oxitocina intravenosa, principalmente a primíparas de más de 35 años.

- En la hemorragia postparto por vía intravenosa o intramuscular, en pacientes donde los derivados del cornezuelo del centeno no están indicados, pero es necesario emplear dosis mucho más altas que las de inducción al parto. Se usa la vía intravenosa o la intramuscular. Para la vía intravenosa hay que disolver 10 UI en 1.000 ml de solución salina fisiológica o glucosada al 5%, y administrar a 2-4 ml/min (tras la expulsión de la placenta). Por vía intramuscular se administran 10 UI de oxitocina tras la expulsión de la placenta, esta dosis induce una contracción tónica del útero, que es lo que se pretende en esta situación.
- La oxitocina estimula la contracción de los canales galactóforos de la mama después del parto, por lo que se puede emplear para estimular la secreción de leche, en este caso por vía intranasal en forma de nebulización, aunque este preparado no está comercializado en España.

En cuanto a las contraindicaciones/precauciones, la oxitocina está contraindicada en pacientes alérgicas al fármaco, no recomendándose su uso en inercia hipertónica uterina, toxemia aguda, pacientes con predisposición a embolia por líquido amniótico, en caso de desproporción cefalopélvica (cabeza de feto/pelvis materna), placenta previa, presentación anormal del feto, parto múltiple o prematuro, historial de cesárea o cirugía uterina, mujeres multíparas en edad madura (mayores de 35 años), a partir del quinto parto y en pacientes con alteraciones cardiovasculares como hipertensión arterial.

Las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente a la contractibilidad de la musculatura lisa uterina, vascular y gastrointestinal, pudiendo producir hiperactividad uterina con contracciones tetánicas; hipertonicidad y ruptura de útero, e incluso muerte fetal o materna, cuando se usan dosis altas y, a veces, con dosis recomendadas en pacientes hipersensibles. También puede ocasionar hiperbilirrubinemia, ictericia neonatal y hemorragia retiniana, hemorragia subaracnoidea, hipertensión severa, hemorragia postparto con trombocitopenia,

afibrinogenemia e hipoprotrombinemia, arritmias cardiacas, contracciones ventriculares prematuras, náuseas y vómitos, así como reacción anafiláctica.

El riesgo más grave de la administración incontrolada de oxitocina es la ruptura del útero, provocada por la contracción intensa y mantenida. Además, sin llegar a la rotura interina, puede haber daño fetal por exceso de contracciones.

HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas se almacenan en los folículos tiroideos unidas a una globulina formando la tiroglobulina y cuando es necesario las hormonas se liberan de la globulina y pasan a la sangre, donde circulan unidas a proteínas transportadoras y desde donde serán distribuidas por los distintos tejidos; en éstos, la mayor parte de la T4 se transforma en T5, que es la forma más activa de la hormona.

Las hormonas tiroideas actúan prácticamente en todos los tejidos del organismo, fundamentalmente manteniendo el metabolismo en su nivel normal y estimulando el crecimiento. Aumentan el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas. También incrementan el metabolismo basal, el consumo de oxígeno y la termogénesis en respuesta a ambientes fríos.

El hipotiroidismo es debido a un déficit en la síntesis de hormonas tiroideas, pudiendo ser primario (a causa de un defecto del propio tiroides o la destrucción del tejido tiroideo, por ejemplo, por cirugía o radioterapia) o secundario debido a un déficit de TSH hipofisaria o TRH hipotalámica.

El hipotiroidismo congénito, que puede cursar con bocio, produce retraso mental y alteraciones del desarrollo (cretinismo), y el hipotiroidismo del adulto se caracteriza por bradipsiquia, alteración característica de la piel, bradicardia y estreñimiento.

Las hormonas tiroideas se usan como terapia de sustitución en el tratamiento del hipotiroidismo primario y secundario. Los preparados farmacológicos administrados son análogos sintéticos de las hormonas naturales y el tiratricol que es un metabolito de la triyodotironina.

Tiroxina (T4)

Es el tratamiento de elección en el hipotiroidismo, fundamentalmente porque tiene una mayor duración de acción, lo que permite una administración más cómoda para el paciente, ya que hay que tener en cuenta que, generalmente, el tratamiento sustitutivo tiroideo ha de mantenerse toda la vida. Los efectos del tratamiento pueden tardar en aparecer de una a tres semanas desde su inicio.

Se administra en forma de levotiroxina (isómero óptico de la tiroxina).

Está indicada en:

- Terapia de sustitución en hipotiroidismo, por vía oral, comenzando con dosis bajas, que se van aumentando hasta observar la mejoría de los síntomas hipotiroideos (no suele ser necesario administrar más de 200-300 g/día). Cuando no es posible la administración por vía oral se puede administrar por vía IV o IM, normalmente entre el 50-75% de la dosis oral. Hay que tener en cuenta que el tratamiento de sustitución generalmente debe mantenerse toda la vida.
- Coma hipotiroideo por vía intravenosa, a dosis de 300-500 g, lentamente (dosis única). Al día siguiente administrar de 50-75 g/24 h también por vía intravenosa, según evolución y reanudando tratamiento oral de mantenimiento lo antes posible.

La administración de dosis altas mantenidas puede provocar la aparición de síntomas de hipertiroidismo. Es necesario ajustar la dosis individualmente según respuesta clínica del paciente y los controles bioquímicos de T3, T4 y/o TSH.

Por vía oral, es recomendable tomar el preparado preferiblemente antes del desayuno, en una sola toma diaria.

La levotiroxina está contraindicada en pacientes alérgicos al fármaco, tirotoxicosis no tratada, infarto agudo de miocardio, así como insuficiencia adrenal. Es conveniente tener precaución con la dosis en ancianos y en pacientes con insuficiencia coronaria y otras alteraciones cardiovasculares. En diabéticos puede ser necesario un reajuste de la dosis de hipoglucemiante, debido al riesgo de hiperglucemia.

Las reacciones adversas se producen, como es lógico, más frecuentemente a dosis altas. Las más características son: aparición de signos y síntomas de hipertiroidismo (desaparecen al reducir la dosis), alteraciones dermatológicas y alteraciones cardiovasculares, por sobredosis o en pacientes con alteraciones cardiacas como angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y agravamiento de la hipertensión en pacientes hipertensos.

Triyodotironina (T3)

La L-triyodotironina o liotironina es más activa y con una acción más rápida que la tiroxina (T4), pero se utiliza con menos frecuencia debido a que tiene una vida media más baja, lo que es un inconveniente en terapia de sustitución. Se administra preferentemente cuando se necesita obtener un efecto muy rápido, como en el tratamiento del coma hipotiroideo, por vía intravenosa en forma de L-triyodotironina sódica.

El preparado intravenoso no está disponible de momento en España.

Por vía oral se administra como terapia de sustitución a una dosis inicial de 25 µg/día, con incrementos de

12,5-25 µg cada una o dos semanas hasta restablecer el estado tiroideo. El preparado oral se importa para indicaciones aprobadas en el país de origen y está disponible mediante informe o protocolo.

Tiene, prácticamente, las mismas contraindicaciones/precauciones y los mismos efectos secundarios que la levotiroxina.

Tiratricol

El tiratricol es un metabolito de la triyodotironina menos activo que ésta. Se administra por vía oral como alternativa a T4 o T3 para supresión de la secreción de TSH en casos específicos, a una dosis de unos 0,7 mg/día.

FÁRMACOS ANTITIROIDEOS

El tratamiento del hipertiroidismo puede ser quirúrgico (tiroidectomía total o subtotal) o farmacológico (administrando antitiroideos), o consistir en la administración de radioterapia (I^{131}). Estos fármacos actúan bloqueando la producción y/o la liberación de las hormonas tiroideas.

El hipertiroidismo o tirotoxicosis es debido a un exceso de producción de hormonas tiroideas, con la aparición en el paciente de nerviosismo, temblor, taquicardia, adelgazamiento, diarrea y, a veces, exoftalmos.

En casos graves pueden aparecer crisis tirotóxicas caracterizadas por una exacerbación aguda de estos síntomas. El hipertiroidismo puede ser primario (adenoma hiperfuncionante y la enfermedad de Graves-Basedow) o secundario, debido a un exceso de TSH hipofisaria, siendo este último menos usual.

La causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves-Basedow o bocio exoftálmico, que es un trastorno autoinmunitario en el que los linfocitos fabrican anticuerpos capaces de estimular los receptores tiroideos de la TSH.

Los fármacos antitiroideos son el carbimazol, el tiamazol y el propiltiouracilo, no obstante, en el tratamiento del hipertiroidismo también se pueden usar yodo y fármacos ß-bloqueantes. El yodo porque a dosis altas inhibe temporalmente la síntesis y liberación de T4 y T3, y los ß-bloqueantes porque reducen los síntomas del hipertiroidismo, como la taquicardia y el nerviosismo.

Carbimazol y tiamazol

Ambos fármacos son tiouracilos derivados de la tiourea. El tiamazol es el metabolito activo del carbimazol siendo, por tanto, prácticamente idénticos.

Actúan bloqueando la síntesis de las hormonas T4 y T3 al comportarse como sustrato de la enzima peroxidasa que interviene en la incorporación de yodo en la síntesis de las hormonas tiroideas. No inhiben la conversión periférica de T4 a T3.

Se administran por vía oral a dosis iniciales de 20-60 mg/día y dosis de mantenimiento de 5-20 mg/día para el carbimazol y de 10-40 mg/día inicialmente (mantenimiento de 5-15 mg/día) para el tiamazol. Están indicados en el tratamiento del hipertiroidismo, incluyendo el tratamiento previo a la tiroidectomía o a la radioterapia, recidivas después de la tiroidectomía y crisis tirotóxicas.

Están contraindicados en alergia al carbimazol o al tiamazol. Hay que tener precaución en pacientes con: historial de alergia a tiouracilo, con agranulocitosis, con alteraciones musculares (miopatía), insuficiencia hepática, embarazo y lactancia. Si hay aumento del tamaño de la glándula tiroides, puede ser necesaria una reducción de la dosis.

Las reacciones adversas más características son erupción exantemática, urticaria, prurito, alopecia, hiperpigmentación cutánea, edema, náuseas, vómitos, gastralgia, ageusia, artralgia, mialgia, parestesia, cefalea y hepatotoxicidad. El efecto secundario más importante, aunque raro, que pueden producir es la agranulocitosis, que parece ser una reacción de tipo idiosincrático.

El tratamiento tiene que ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún signo de agranulocitosis como erupciones, fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales. Hay que informar al paciente por si aparecen estos síntomas indicativos.

Propiltiouracilo

El propiltiouracilo es una tiourea de administración oral. Es muy similar en cuanto a sus características farmacologicas a los anteriores, aunque es ligeramente más hepatotóxico. Se reserva su uso a casos en los que otros antitiroideos no sean adecuados, como alergia, embarazo, etc.

La dosis más usual, vía oral como ya se ha dicho, es de 100-150 mg/8 h, mantenimiento 50 mg/8-12 h y la dosis máxima es de 900 mg/día.

RESUMEN

- La hormona del crecimiento (GH), liberada por la hipófisis, se administra fundamentalmente a niños con déficit de la hormona como terapia de sustitución. Si a los seis meses de tratamiento no hay un aumento de la talla, no es conveniente seguir administrando el fármaco y hay que tener en cuenta que está contraindicada en pacientes con epífisis cerradas. Se puede administrar por vía intravenosa y subcutánea; por esta última vía es necesario rotar el punto de inyección para evitar la aparición de lipoatrofia.

- La corticotropina (ACTH) se administra en forma de un análogo, el tetracosáctido, y actúa estimulando las glándulas suprarrenales para que sinteticen glucocorticoides. La hormona antidiurética se emplea en forma de dos análogos: la desmopresina y la terlipresina. La primera está indicada en la diabetes insípida de origen central y la terlipresina se usa en el tratamiento de la hemorragia digestiva por rotura de varices esófágicas.

- La oxitocina es una hormona estimulante del músculo uterino y se emplea, fundamentalmente, para inducir el parto por vía intravenosa. Es muy importante vigilar cuidadosamente a la paciente, monitorizando a la madre y al feto, y es un error muy grave abandonar a una parturienta que está recibiendo oxitocina intravenosa. Hay que tener en cuenta que está contraindicada en pacientes alérgicas al fármaco, debiendo tener especial precaución en caso de desproporción cefalopélvica (cabeza de feto/pelvis materna), presentación anormal del feto, parto múltiple o prematuro, historial de cesárea o cirugía uterina, mujeres multíparas en edad madura, a partir del quinto parto, y en pacientes con alteraciones cardiovasculares como hipertensión arterial. Las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica, pudiendo producir hiperactividad uterina con contracciones tetánicas; hipertonicidad y ruptura de útero e, incluso, muerte fetal o materna, cuando se usan dosis altas.

- Las hormonas tiroideas se administran en el tratamiento del hipotiroidismo. La más utilizada es la levotiroxina por vía oral, debiendo comenzar con dosis bajas e ir aumentándolas progresivamente. Como reacciones adversas pueden producir: signos y síntomas de hipertiroidismo (desaparecen al reducir la dosis), alteraciones dermatológicas y alteraciones cardiovasculares, por sobredosis o en pacientes con alteraciones cardiacas como angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y agravamiento de la hipertensión en pacientes hipertensos. Hay que tener precaución si el paciente padece alteraciones cardiovasculares y en pacientes diabéticos puede ser necesario un reajuste de la dosis debido a la aparición de hiperglucemia. Nunca hay que usar estos fármacos como adelgazantes.

- Los fármacos antitiroideos (carbimazol y tiamazol) están indicados en el tratamiento del hipertiroidismo. Se administran por vía oral y su reacción adversa más importante, aunque poco frecuente, es la aparición de agranulocitosis. Es necesario hacer comprender al paciente que si aparece algún signo como erupciones, fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales informe rápidamente. Hay que tener en cuenta que están contraindicados en el embarazo y lactancia. Si durante el tratamiento se produce un aumento del tamaño de la glándula tiroides puede ser necesario un ajuste de la dosis. El propiltiouracilo es también un fármaco antitiroideo similar en cuanto a sus características farmacologicas a los anteriores, aunque es ligeramente más hepatotóxico. Se reserva su uso a casos en los que otros antitiroideos no sean adecuados, como alergia, embarazo etc.

BIBLIOGRAFÍA

- Castell S, Hernández M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Endocrinología: opciones terapéuticas ante el hipertiroidismo. Panorama Actual del Medicamento 1998; 22(213):283-284.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

35 Vitaminas

Piedad Pradillo García

Objetivos

- Analizar las principales características farmacológicas de las vitaminas: efectos, vías de administración, contraindicaciones, administración en el embarazo, etc.
- Identificar los posibles efectos secundarios de estos fármacos.
- Describir las posibles modificaciones en el efecto de las vitaminas debidas a interacciones farmacológicas con otros fármacos.
- Comprender la importancia de asesorar y educar a la población sobre el consumo racional de vitaminas en forma de preparados farmacológicos.
- Contribuir al uso correcto de estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

Mucho antes de conocer las vitaminas ya se sabía que existían diversos factores químicos contenidos en la dieta que eran esenciales para el ser humano y cuyo déficit originaba distintas enfermedades. Así, por ejemplo, el escorbuto ya estaba identificado como enfermedad en la Edad Media, especialmente en los países cuya población ingería una dieta sin frutas y verduras frescas durante largos periodos de tiempo.

Probablemente, la era de las vitaminas comenzó a principios del siglo XX, cuando el bioquímico polaco Casimir Funck aisló un nuevo "factor" alimenticio de la dieta al que denominó vitamina "amina de la vida", porque creía que todos estos factores tendrían la función química amina. A este "factor activo" se le llamó, posteriormente, vitamina B_1.

Desde las últimas décadas del siglo XX, las vitaminas se popularizaron y empezaron a ser consumidas en forma masiva. No obstante, esta práctica puede ser peligrosa, ya que una ingesta excesiva de vitaminas, principalmente liposolubles, puede producir intoxicaciones agudas o crónicas denominadas hipervitaminosis.

Uno de los factores que ha promovido el consumo de vitaminas es el efecto antioxidante de algunas de éstas, por lo que de forma popular se administran en prevención de distintas patologías y para retrasar el envejecimiento. Sin embargo, los suplementos vitamínicos nunca deben ser administrados en sustitución de una dieta equilibrada y variada, sino como complemento en determinadas situaciones especiales como el embarazo, personas con dietas restrictivas, ingesta insuficiente en determinados grupos como ancianos, consumo de tabaco, alcohol, etc., siempre teniendo en cuenta que no está evaluada la eficacia de la administración de dosis muy altas de vitaminas, por lo que no se recomienda superar las dosis recomendadas.

De hecho, se está señalando actualmente la importancia de establecer el nuevo concepto de "ingesta máxima tolerable", ya existente en otros países como EEUU, donde un elevado porcentaje de población es consumidora de complementos vitamínicos. En España, alrededor del 10% de la población ingiere habitual o cíclicamente suplementos vitamínicos, en la mayoría de los casos sin prescripción.

El profesional enfermero juega un papel importante en el consumo racional de fármacos y no hay que olvidar que las vitaminas, al administrarse como medicamentos, en la mayoría de los casos sin ningún tipo de control, han de ser conocidas, profundamente, por estos profesionales desde el punto de vista farmacológico.

En este capítulo se revisan las vitaminas y su administración en forma de medicamentos y, por tanto, viéndolas como fármacos con todas sus características farmacocinéticas, farmacodinámicas, efectos adversos, contraindicaciones, interacciones, etc.

CLASIFICACIÓN

Las vitaminas, tradicionalmente, se clasifican en liposolubles e hidrosolubles (Ver Tabla 1). Las liposolubles se disuelven en las grasas, por lo que se almacenan en el organismo y, sobre todo, en el tejido hepático. El exceso puede dar lugar a la aparición de efectos tóxicos. Las vitaminas liposolubles son la A, D, E y K.

Las hidrosolubles se disuelven en agua y, por lo tanto, el organismo puede eliminar fácilmente el exceso por la orina. A este grupo pertenecen las vitaminas del grupo B y la vitamina C.

Tabla 1. Resumen de las principales características de vitaminas hiposolubles e hidrosolubles

VITAMINAS LIPOSOLUBLES	VITAMINAS HIDROSOLUBLES
Solubles en grasa	Solubles en agua
Sus excesos se almacenan en el organismo	Sólo se almacenan en cantidades pequeñas
Se eliminan por la bilis	Se eliminan por orina
El déficit aparece lentamente	El déficit aparece rápidamente
No es necesario ingerirlas todos los días	Deben aportarse en la dieta diaria
Existe riesgo de toxicidad a dosis o ingesta elevada	Riesgo de toxicidad mínimo
Suelen tener precursores o provitaminas	En general carecen de precursores

VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Vitamina A

La vitamina A o retinol, como vitamina liposoluble, consumido en grandes cantidades puede resultar tóxico. Cuando sea necesaria su administración las dosis no tienen que ser muy superiores a las cantidades diarias recomendadas, sobre todo en niños y en mujeres embarazadas, debiéndose evaluar la ingesta diaria de vitamina A con la dieta y calcular la cantidad necesaria para alcanzar la ingesta diaria recomendada.

Interviene en multitud de procesos del organismo, como crecimiento y desarrollo del tejido óseo y de los dientes, en la visión, como cofactor de reacciones metabólicas, etc.

Se administra por vía oral y al ser una vitamina liposoluble precisa de los ácidos biliares para absorberse. Una vez emulsionada junto con las grasas de la dieta es absorbida rápidamente unida a los quilomicrones en forma de palmitato de retinol. La absorción puede estar disminuida en caso de síndrome de malabsorción, dieta insuficiente o trastornos hepáticos o pancreáticos.

Aproximadamente el 50% de la dosis administrada se almacena en forma de ésteres en las células de Kupffer hepáticas y, en mucha menor medida, en forma de retinal y ácido retinoico. El resto circula en sangre unida a una proteína fijadora de retinol. El retinol no almacenado sufre una glucuronación y posterior oxidación a retinal y ácido retinoico y se elimina por orina y heces. También se excreta por la leche materna.

Indicaciones y dosis
Pacientes con déficit de vitamina A o en situaciones en las que se requiera un mayor aporte de retinol como:

- Hipertiroidismo y enfermedad de Graves-Basedow.
- Dieta inadecuada.
- Síndrome de malabsorción intestinal.
- Infecciones prolongadas.
- Insuficiencia hepática o deficiencias digestivas.
- Afecciones cutáneas como hiperpigmentación, acné, forunculosis recidivantes, heridas de cicatrización difícil, etc.
- Afecciones oftalmológicas como xerosis, blefaritis, hemeralopia y falta de adaptación a la luz.

La dosis oral en adultos es de 50.000-100.000 UI/día, durante una o dos semanas o hasta que se aprecie mejoría clínica.

Interacciones
Asociada a:

- Isotretinoína: puede haber un aumento de la biodisponibilidad de esta última con el consiguiente riesgo de efectos adversos.
- Neomicina: pueden producirse importantes reducciones de los niveles de retinol.
- Orlistat: posible disminución de la absorción de vitamina A; se recomienda distanciar dos horas la administración de dichos medicamentos.

Efectos secundarios
Reacciones alérgicas, alteraciones dermatológicas (quelitis, dermatitis, descamación cutánea), oftalmológicas (conjuntivitis, opacificaciones corneales) y generales (alopecia).

A dosis normales, el retinol no suele ser tóxico, pero a dosis superiores a las recomendadas puede producir intoxicaciones muy graves, debido fundamentalmente, como ya se ha dicho, a que tiende a acumularse en el organismo.

La intoxicación aguda se suele asociar a administraciones superiores a 1.000.000 UI en adultos. Cursa con náuseas, vómitos, somnolencia, cefaleas, vértigo y visión borrosa. La intoxicación crónica puede aparecer en adultos tras la administración de 1.000.000 UI diarias durante tres días, de 500.000 UI diarias durante dos meses o de 50.000 UI diarias por más de 18 meses. Cursa con irritabilidad, cefalea, vértigos, exoftalmos, hipertensión craneal y protrusión de la fontanela en niños pequeños, hipomenorrea, hepatoesplenomegalia, ictericia, daño hepático, náuseas, vómitos, dolor abdominal, edema, hipercalcemia, artralgias, malformaciones óseas, descamación dérmica masiva, hiperpigmentación, prurito y eritema.

Los síntomas suelen ser temporales, aunque en ocasiones duran varios meses, como la descamación cutánea. Sin embargo, las malformaciones óseas y el daño hepático pueden ser irreversibles.

Embarazo y lactancia
Las necesidades diarias de retinol durante el embarazo son de 4.000-5.000 UI. No se ha de administrar a dosis superiores a 5.000 UI y es preciso evaluar cuidadosamente la necesidad de administrarlo en suplementos durante el embarazo por el riesgo de teratogenia. El retinol se excreta en leche y ésta es fuente suficiente de vitamina A en los primeros meses de vida.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad a la vitamina A e hipervitaminosis. Es necesario tener precaución especial en pacientes con insuficiencia renal, ya que se puede producir un aumento de los niveles plasmáticos de retinol, lo que aumenta el riesgo de intoxicación.

Vitamina D

En 1925, McCollum designa a la vitamina D como el "factor antirraquítico". Posteriormente, se esclareció su metabolismo y se comprobó que el organismo obtiene vitamina D de la dieta y de la síntesis cutánea mediada por la radiación ultravioleta del sol a partir de un precursor que se encuentra en la piel: el 7-dehidrocolesterol que se transforma en colecalciferol. Esta pro-vitamina D, junto con la que procede de la absorción intestinal, se

hidroxila en el hígado y luego en el riñón para dar lugar al calcitriol, vitamina metabólicamente activa (Ver Imagen 1).

La deficiencia de vitamina D, por una ingesta deficitaria o por una inadecuada exposición al sol, da lugar a raquitismo en los niños y a osteomalacia en los adultos.

Es difícil fijar las necesidades dietéticas diarias de esta vitamina puesto que, como ya se ha visto, la exposición a la luz solar permite sintetizarla en la piel a partir de su precursor 7-deshidrocolesterol.

Hay que administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcemia entre 9-10 mg/dl. Superado este valor se disminuirá la dosis o bien se interrumpirá el tratamiento hasta obtener normocalcemia.

Es requisito para una óptima eficacia el suministro suficiente de calcio (en adultos de 800-1.000 mg/día) y puede ser necesario administrarlo como suplemento. Debido a una mejoría de la absorción del calcio a nivel del tracto gastrointestinal, algunos pacientes medicados con vitamina D pueden ser mantenidos con una toma de calcio baja. Los que tienden a la hipercalcemia pueden requerir también bajas dosis de calcio o incluso ninguna dosis suplementaria.

La función principal de la vitamina D en el organismo es aumentar los niveles plasmáticos de calcio, necesario para la correcta mineralización del hueso, y actúa a tres niveles:

- Intestino: facilita la absorción de calcio y fósforo.
- Hueso: estimula la mineralización ósea.
- Riñón: aumenta la reabsorción tubular del calcio y del fosfato.

Es conveniente comenzar la dosificación de vitamina D con las dosis más bajas y no aumentarlas sin monitorizar los niveles de calcemia. Una vez determinada la dosis, se aconseja realizar controles mensuales de la calcemia, la calciuria, los niveles de magnesio y fosfato, la fosfatasa alcalina y el nitrógeno ureico en pacientes que reciban dosis elevadas de vitamina D y calcio.

Cuando la tasa de calcio sérico rebase la cifra normal, se irá disminuyendo la dosis o se interrumpirá la medicación hasta llegar a la normocalcemia. También es necesario monitorizar la funcionalidad cardiaca en aquellos pacientes que estén recibiendo complejos de calcio y vitamina D con digitálicos. Los márgenes de seguridad para evitar cuadros de toxicidad con vitamina D se estiman en 10 veces las ingestas recomendadas.

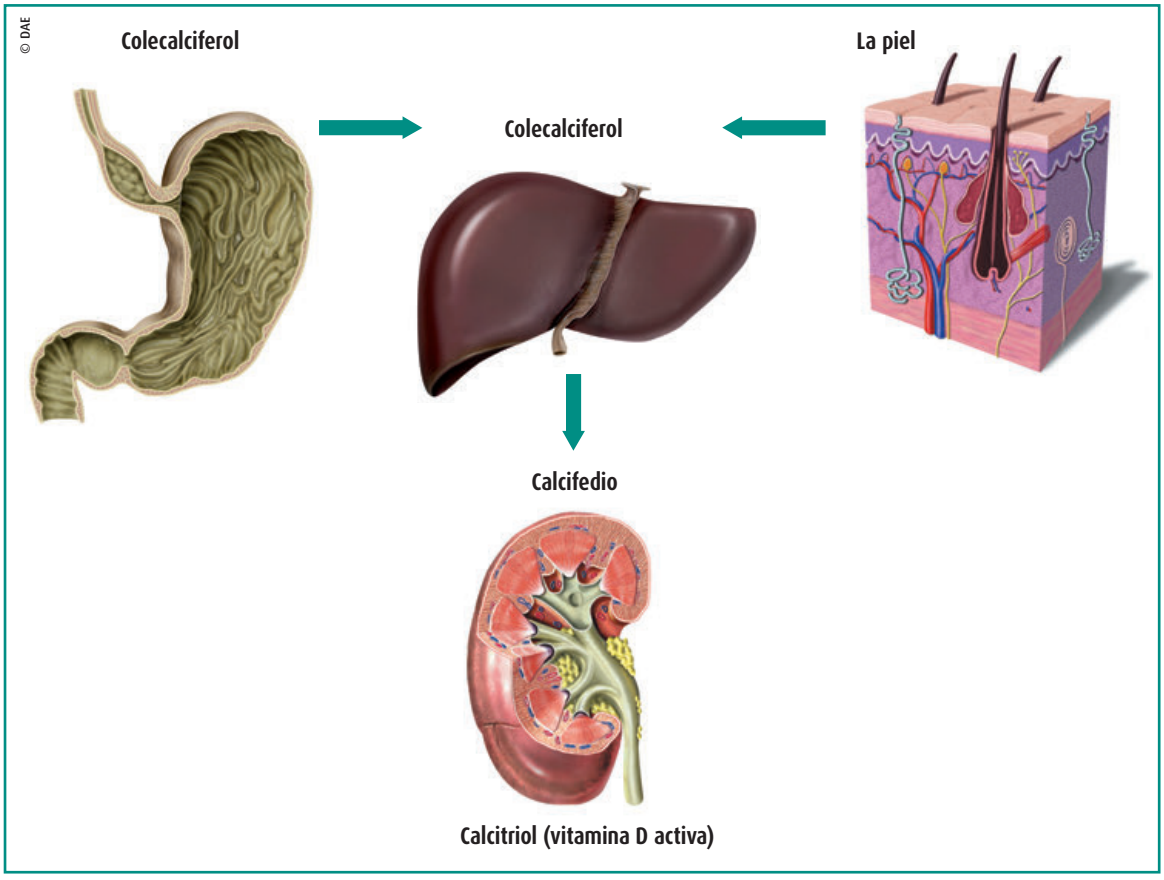


Imagen 1. Transformación de la pro-vitamina D en vitamina activa en el organismo

Sobredosis
Se tiene que informar al paciente sobre los posibles síntomas iniciales de sobredosificación, como náuseas, vómitos, somnolencia, etc., para que sea capaz de detectarlos e informar rápidamente y se pueda suspender el tratamiento.

La administración de altas dosis de vitamina D durante largos periodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia. Síntomas tempranos de la intoxicación son debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, estreñimiento o diarrea, vértigos, hipotonía, dolor muscular u óseo e irritabilidad.

Síntomas más tardíos de la hipercalcemia son, entre otros, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, desequilibrio hidroelectrolítico con arritmias, calcificación de los tejidos blandos del organismo y una desmineralización ósea.

El tratamiento de la intoxicación por el colecalciferol o cualquiera de sus metabolitos consiste, en primer lugar, en la retirada de la vitamina D y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando y seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral y, si es necesario, glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos como la furosemida. Las arritmias cardiacas pueden tratarse con dosis pequeñas de potasio bajo monitorización cardiaca continua.

Embarazo y lactancia (Ver Imagen 2)
La administración de vitamina D como medicamento se considera segura durante el embarazo, siempre y cuando no se administren dosis superiores a las recomendaciones diarias. Una deficiencia severa de la misma puede dar lugar incluso a osteomalacia materna, crecimiento fetal reducido, hipocalcemia fetal con o sin convulsiones y raquitismo neonatal. Por lo tanto, su uso, en caso de déficit, está aceptada como complemento vitamínico.

Imagen 2. Uso adecuado de vitaminas durante la lactancia

Sin embargo, a dosis muy altas (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) se considera teratogénica. Además, puede producir una hipercalcemia en la madre que dé lugar a un síndrome de estenosis aórtica supravalvular, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato.

Sólo se recomiendan suplementos de vitamina D para lactantes si la dieta materna es inadecuada o si la exposición solar del niño o de la madre es escasa.

Contraindicaciones y precauciones
Está contraindicada en alergia, hipercalcemia e hipervitaminosis D. Es precisa una especial precaución en:

- Insuficiencia hepática: ya que el hígado es necesario para producir calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D o insuficiencia biliar, puesto que puede disminuir la absorción de fármaco.
- Insuficiencia renal: de igual forma, el riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos de la vitamina.
- Hipoparatiroidismo.
- Insuficiencia cardiaca y otras cardiopatías, como arritmia cardiaca.
- Cálculos renales: se debe controlar la calcemia en aquellos pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar la patología.
- Pacientes en tratamiento con digitálicos: hay que controlar los niveles de calcemia en aquellos pacientes que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, pues en caso de hipercalcemia el calcio puede potenciar los efectos y la toxicidad de esta última.
- Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn o en resecciones quirúrgicas intestinales.

Interacciones
Asociada a:

- Antiácidos con magnesio: podría dar lugar a hipermagnesemia, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.
- Antiepilépticos como fenitoína y fenobarbital: puede producir una disminución de los niveles séricos de vitamina D y de sus efectos farmacológicos.
- Digoxina: la hipercalcemia inducida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina.
- Ketoconazol: puede originar una disminución de los niveles de calcitriol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos.
- Hipolipemiantes como colestiramina y colestipol: pueden disminuir la absorción de vitamina D cuando se

administran conjuntamente, por lo que existe la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por tanto, ha de recomendarse espaciar la administración de ambos fármacos.
- Orlistat: puede provocar reducción de la absorción de vitamina D. Se tiene que informar al paciente para que distancie un mínimo de dos horas la administración de orlistat y vitamina D.

Efectos secundarios
Los efectos adversos de la vitamina D administrada en cualquiera de sus formas son, en general, infrecuentes (aparecen en el 1-9% de los casos), aunque a veces son moderadamente importantes.

Las reacciones adversas suelen estar asociadas a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. A dosis inferiores a las cantidades diarias recomendadas no suelen producirse reacciones adversas, salvo en situaciones especiales, como en pacientes con hiperparatiroidismo o con sarcoidosis.

Los efectos secundarios más característicos se deben a la hipercalcemia que puede generar. Pueden aparecer de forma precoz o tardía y pueden ser:

- Digestivas: náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca y sabor metálico.
- Neurológicas: cefalea, somnolencia e irritabilidad.
- Cardiovasculares: hipertensión, arritmias cardiacas e hipercolesterolemia.
- Hepáticas: aumento de los valores de transaminasas.
- Osteomusculares, dolor óseo y mialgia.
- Hidroelectrolíticas como hipercalcemia en tratamientos prolongados.
- Generales: astenia y polidipsia.

Preparados farmacológicos de vitamina D
Farmacológicamente, la vitamina D se suele administrar como colecalciferol, calcifediol o calcitriol. Algunas características especiales de estos tres fármacos serán revisadas a continuación. También existen otros preparados farmacológicos con alfacalcidol o paricalcitol que son derivados de la vitamina D.

Colecalciferol
Se suele administrar por vía oral (también hay preparados para administración intramuscular) y su absorción es elevada. Como en el resto de preparados de vitamina D, al ser sustancias muy liposolubles, requieren de la presencia de sales biliares para su absorción.

Circula por la sangre unido a globulinas específicas fijadoras de vitamina D, que tienen mayor afinidad por el calcifediol que por el colecalciferol o el calcitriol. También circula unido a la albúmina.

Debido a su gran liposolubilidad, el colecalciferol se puede almacenar en el tejido graso y en el hígado y, en menor medida, en el tejido muscular, piel y huesos, durante largos periodos de tiempo. Desde el tejido adiposo se va liberando lentamente, por lo que presenta una duración de los efectos muy prolongada.

Como ya se ha visto, el colecalciferol es metabolizado en el hígado y da lugar a calcifediol (25-hidroxicolecalciferol). El calcifediol presenta una vida media de unos 16 días, pero puede alcanzar las tres semanas en caso de insuficiencia renal. Este calcifediol sufre posteriormente otra hidroxilación en las células tubulares renales, lo que da lugar al metabolito activo calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol), cuya vida media plasmática es de 3-8 h. El colecalciferol y sus metabolitos se eliminan, fundamentalmente, por vía biliar.

La acción del colecalciferol puede verse modificada en situaciones especiales como insuficiencia hepática e insuficiencia renal, por la posible incapacidad de transformarse en calcitriol.

Por otro lado, el efecto del colecalciferol aparece a las 12-24 horas de la administración, pero pueden pasar hasta dos semanas hasta que aparezca el efecto terapéutico. No obstante, la duración de sus acciones es elevada y puede llegar fácilmente hasta los seis meses.

Indicaciones y dosis
El colecalciferol está indicado en la prevención y tratamiento de déficit de vitamina D, ya sea por dieta inadecuada, por falta de exposición a la luz solar o por malabsorción intestinal y en la prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes con ingesta inadecuada de vitamina D y/o calcio.

Las dosis más habituales en adultos por vía oral son:

- En la prevención de deficiencia de vitamina D: 200 UI al día y si no se toma el sol o alimentos enriquecidos en vitamina D, 400 UI.
- En la profilaxis de osteomalacia: 400-800 UI/24 h.
- En el tratamiento de la osteomalacia: 1.200 UI/24 h. Esta dosis se mantendrá hasta que se normalicen las concentraciones plasmáticas de calcio y fósforo, hecho que suele ocurrir a la semana de tratamiento.

Calcifediol
Se administra por vía oral y presenta una vida media de unos 16 días, pero puede llegar a las tres semanas en caso de insuficiencia renal.

Se elimina, fundamentalmente, por vía biliar y sólo se detectan trazas en orina. Su farmacocinética puede verse modificada en situaciones especiales como insuficiencia renal grave, ya que las células tubulares pueden ser incapaces de dar lugar al metabolito activo calcitriol, por lo que la actividad del calcifediol puede verse muy disminuida.

La acción del calcifediol aparece a las pocas horas de su administración. La duración de la misma se encuentra entre 15 y 20 días e, incluso, el doble en caso de insuficiencia renal.

Indicaciones y dosis
Está indicada en prevención y tratamiento del déficit de vitamina D, bien por falta de ingesta, por falta de

exposición a la luz solar o por malabsorción. En pacientes con hipocalcemia asociada a hipoparatiroidismo e hipofosfatemia familiar.

Las dosis más frecuentes en adultos, por vía oral, son:

- Osteodistrofia renal: inicialmente en pacientes hemodializados, 266 µg cada cuatro días.
- Hipoparatiroidismo: 266 µg en días alternos.
- Osteodistrofia por anticonvulsivantes: 266 µg cada 5-6 días.
- Osteomalacia: 266-532 µg/día.

Igual que con el resto de preparados de vitamina D, es muy importante la administración suficiente de calcio.

Calcitriol

Se administra por vía oral y se absorbe en alta proporción a nivel intestinal. Es una sustancia muy liposoluble, requiere de la presencia de sales biliares para su absorción, circula en plasma unida a globulinas específicas fijadoras de vitamina D y también circula unida a la albúmina.

El calcitriol, al ser la forma activa, no requiere ningún tipo de activación. Se va a metabolizar a productos con actividad mucho menor e incluso nula. Se elimina fundamentalmente por vía biliar; de hecho, sólo se detectan trazas en orina de uno de sus metabolitos.

Indicaciones y dosis

Está indicado en pacientes con hipocalcemia sometidos a diálisis renal crónica y en enfermedades relacionadas con la incapacidad de síntesis renal del calcitriol, tales como osteodistrofia renal, hipoparatiroidismo postquirúrgico o idiopático o pseudohipoparatiroidismo. Además, también se administra en el tratamiento del raquitismo dependiente de la vitamina D o del raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D, osteomalacia e hiperparatiroidismo (tratamiento prequirúrgico en hiperparatiroidismo primario, para minimizar la hipocalcemia postoperatoria).

En cuanto a la dosificación, se debe administrar una dosis que produzca unos niveles de calcemia entre 9-10 mg/dl. Superado este valor se disminuirá la dosis o bien se interrumpirá el tratamiento hasta obtener normocalcemia.

Las dosis más usuales en adultos por vía oral son:

- Pacientes con hipoparatiroidismo y raquitismo: 0,25 µg/24 h. Administrada por la mañana.
- Pacientes con osteodistrofia renal (pacientes dializados): inicialmente 0,25 µg/24 h para los pacientes normocalcémicos o con hipocalcemia moderada, bastará la dosis de 0,25 µg/48 h. Pueden ser necesarias dosis superiores, cuando se administren al mismo tiempo barbitúricos o anticonvulsivantes. El fármaco también puede administrarse por vía intravenosa rápida a través del catéter a pacientes sometidos a diálisis, una vez finalizada ésta.

Vitamina E

La vitamina E o tocoferol tiene un importante efecto antioxidante, por lo que protege la integridad y estabilidad de las membranas celulares. Contribuye al funcionamiento de los músculos, vasos sanguíneos, sistemas nervioso, reproductor, etc.

Tras su administración por vía oral se absorbe a nivel del duodeno. La absorción puede disminuir al aumentar la dosis administrada. Circula en el plasma unida a lipoproteínas, distribuyéndose por todos los tejidos y se almacena, principalmente, en el tejido adiposo e hígado. Atraviesa con dificultad la placenta y se excreta con la leche materna. Su metabolismo se produce en el hígado y se elimina, de forma lenta, fundamentalmente por la bilis y en pequeñas cantidades por la orina.

Indicaciones y dosis

Está indicada en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina E, en pacientes con enfermedades que cursen con esteatorrea (resecciones gastrointestinales, enfermedad celíaca), en patologías donde su absorción esté dificultada, como enfermedades del tracto hepatobiliar, fibrosis quística, etc.

Las dosis más frecuentes en adulto por vía oral son:

- Déficit de vitamina E: 800-1.000 mg/24 h
- Malabsorción con esteatorrea: 100 mg/kg/24 h
- Fibrosis quística: 100-200 mg/24 h

Interacciones

Asociada a:

- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): puede aumentar el riesgo de hemorragias. El efecto podría ser debido a una interferencia de la síntesis de factores de coagulación por parte del tocoferol. Se recomienda extremar las precauciones en estos pacientes, monitorizando los efectos de los anticoagulantes y evitando administrar tocoferol a dosis elevadas.
- Orlistat: puede disminuir la absorción de vitamina E. Es necesario recomendar espaciar la administración de vitamina E y del orlistat un mínimo de dos horas.

Efectos secundarios

El tocoferol suele ser bien tolerado y sus reacciones adversas, habitualmente, están asociadas a casos de sobredosificación. Estos efectos suelen desaparecer al suspender la administración del fármaco.

Puede producir alteraciones:

- Digestivas: diarrea, dolor abdominal, flatulencia y náuseas.
- Neurológicas: mareo y cefalea.
- Hematológicas: aumenta el riesgo de sufrir hemorragia y trombosis, sobre todo cuando se utiliza a altas dosis y durante largos periodos de tiempo.
- Generales: miastenia.
- Alérgicas.

La administración de dosis muy elevadas puede dar lugar a un cuadro de hipervitaminosis E, que cursa con náuseas, debilidad, espasmos intestinales, flatulencia, diarrea, cefalea, tromboembolismo, ginecomastia, embolismo pulmonar, incremento de los niveles de colesterol y triglicéridos, hipotiroidismo e inhibición del sistema inmune. El tratamiento de sobredosis consiste en la supresión inmediata de la administración del fármaco y puede ser necesario tratar al paciente con oxígeno puro, corticoides parenterales y expansores del plasma.

Embarazo y lactancia
Los niveles maternos de vitamina E aumentan durante el embarazo. Su deficiencia es rara durante el mismo. No se han llevado a cabo estudios bien controlados en humanos con dosis de tocoferol superiores a las recomendaciones diarias, por lo que sólo se usarán si los beneficios superan los posibles riesgos.

El tocoferol es excretado en cantidades significativas con la leche materna, aunque no se han descrito problemas en humanos tras la ingestión de vitamina E en las cantidades diarias recomendadas. La suplementación materna se recomienda solamente en el caso de que la dieta no suministre las cantidades adecuadas.

Las necesidades de tocoferol varían con la edad. Hay que tener precaución especial en niños prematuros con menos de 1,5 kg de peso al nacer, ya que existe riesgo de aparición de enterocolitis necrotizante.

Contraindicaciones y precauciones
Hipersensibilidad e hipervitaminosis de vitamina E.

Es necesario tener precaución en pacientes:

- Con historial de trombosis, ya que la vitamina E puede aumentar el riesgo de padecer trombosis en pacientes predispuestos, sobre todo en mujeres que usen anticonceptivos estrogénicos.
- Con hipoprotrombinemia asociada a déficit de vitamina K, ya que el tocoferol podría antagonizar los efectos de dicha vitamina.
- En tratamiento con anticoagulantes orales. En estos pacientes se recomienda evitar la administración de dosis elevadas de tocoferol, ya que se podría comportar como antagonista de la vitamina K y potenciar los efectos de la warfarina.

Vitamina K

La deficiencia de vitamina K puede prolongar el tiempo de hemorragia, puesto que actúa como cofactor natural en la síntesis de los factores II, VII, IX y X de la coagulación.

Puede ser sintetizada por la flora bacteriana intestinal, por tanto, la destrucción de esta flora tras el consumo prolongado de antibióticos puede comprometer esta fuente de la vitamina. Por otro lado, otro grupo de riesgo por falta del aporte endógeno son los recién nacidos, que nacen con un aparato digestivo estéril.

Como es lógico, la administración conjunta de vitamina K con anticoagulantes orales como la warfarina puede reducir el efecto de estos debido al aumento de la síntesis hepática de factores de la coagulación.

Desde el punto de vista farmacológico, la vitamina K se suele administrar en dos formas: como fitomenadiona o como menadiona.

Fitomenadiona
Se puede administrar por vía oral, intramuscular e intravenosa. La absorción tras la administración oral se produce en el intestino; para que sea óptima requiere la presencia de bilis y jugo pancreático, por tanto, dicha absorción puede verse afectada por alteraciones tales como síndrome de malabsorción, síndrome de intestino corto, atresia biliar e insuficiencia pancreática. El comienzo de la acción es de cuatro a seis horas.

Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado donde se acumula por un pequeño periodo de tiempo y es eliminado por la orina y en parte por la bilis. La respuesta al tratamiento con vitamina K puede evaluarse realizando determinaciones periódicas del tiempo de protrombina (TP).

Indicaciones y dosis
La fitomenadiona se administra en la prevención y tratamiento de la enfermedad hemorrágica del recién nacido, en hemorragia o peligro de ésta debida a hipoprotrombinemia (p. ej.: sobredosificación por anticoagulantes orales, tratamiento prolongado con salicilatos, alteraciones gastrointestinales, alteraciones hepáticas).

- Dosis en recién nacidos:
  - Profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido:
    - En neonatos sanos: 2 mg por vía oral al nacer o poco después, seguidos de 2 mg por la misma vía a los 4-7 días.
    - Neonatos con riesgo especial (prematuros, ictericia obstructiva, incapacidad para tragar, madre en tratamiento con anticoagulantes o antiepilépticos): 1 mg por vía intramuscular o intravenosa al nacer o poco después cuando no sea posible la vía oral.
    - La concentración y frecuencia de dosis adicionales se hará con arreglo al estado de coagulación del niño.
  - Tratamiento de la enfermedad hemorrágica del recién nacido: inicialmente 1 mg/kg por vía intravenosa. La continuación del tratamiento se hará en función del cuadro clínico y el estado de coagulación.

- Dosis en niños mayores de un año: 5-10 mg por vía oral, intramuscular o intravenosa.
- Dosis en adultos:
  - Hemorragias leves o tendencia a la hemorragia: 5-10 mg por vía oral o intramuscular.
  - Hemorragias graves con riesgo mortal: 10-20 mg por vía intravenosa lenta al menos durante 30 segundos. Es necesario cuantificar el valor de protrombina a las tres horas de la administración, repitiendo la dosis

en caso de respuesta insatisfactoria. La dosis máxima por vía intravenosa es de 50 mg/día.

Como es lógico en hemorragias graves, la terapia con fitomenadiona debe ir acompañada de tratamientos con efectos más inmediatos como pueden ser transfusiones de sangre completa o factores de coagulación.

En ancianos, dado que suelen ser más sensibles a la reversión de los efectos anticoagulantes, la dosificación ha de establecerse en los límites inferiores de las dosis recomendadas.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más características son:

- Sofocos, sudoración, dolor anginoso, disnea, cianosis, tras administración intravenosa muy rápida.
- Dolor en el punto de la inyección.
- Ictericia nuclear en niños prematuros, por dosis altas.
- Por vía intramuscular hay riesgo de hematomas en caso de síndrome hemorrágico, particularmente, en pacientes tratados con anticoagulantes.
- Reacciones alérgicas de forma excepcional, fundamentalmente, tras la administración intravenosa. Como en cualquier tratamiento farmacológico hay que suspender inmediatamente la administración si aparece en el paciente alguna reacción anafiláctica.

Se desconocen los casos de intoxicación por fitomenadiona. Sin embargo, cuando se administra por vía intravenosa puede producirse un cuadro similar al shock anafiláctico, que requerirá tratamiento de urgencia con oxígeno, adrenalina y corticoides.

Embarazo y lactancia

La fitomenadiona ha sido considerada como el tratamiento de elección en hipoprotrombinemia materna y para prevenir la enfermedad hemorrágica del recién nacido. No obstante, cabe la posibilidad de que produzca toxicidad neonatal, por lo que el uso de este fármaco sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

Las cantidades de vitamina K natural en leche materna son demasiado bajas para prevenir al lactante de una deficiencia y, por lo tanto, podría sufrir enfermedad hemorrágica, por lo que se administra como profilaxis.

Contraindicaciones y precauciones

La fitomenadiona, al igual que la menadiona, está contraindicada en pacientes con alergia a la vitamina K y en pacientes con déficit de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenada por existir riesgo de anemia hemolítica.

En cuanto a las precauciones, la administración parenteral de fitomenadiona se asocia a un posible riesgo de kernicterus en niños prematuros con menos de 2,5 kg.

No se debe administrar por vía intramuscular a pacientes bajo tratamiento anticoagulante, dado que por esta vía hay una liberación continua de fitomenadiona que puede dificultar la reinstauración de la terapia anticoagulante. Además, la vía intramuscular puede provocar hematomas en pacientes tratados con anticoagulantes.

En pacientes con insuficiencia hepática grave habrá que realizar un control cuidadoso de los parámetros de coagulación.

Menadiona

Indicaciones y dosis

Está indicada en pacientes con hipoprotrombinemia secundaria a alteraciones que limitan la absorción o la síntesis de vitamina K (p. ej.: colitis ulcerosa, ictericia obstructiva, tratamiento antibacteriano, etc.).

En estados hipoprotrombinémicos la dosis más usual en adultos es de 5-10 mg/día por vía intramuscular o intravenosa. Como el efecto puede llegar a tardar en aparecer hasta un día, en caso de hipoprotrombinemia grave o sangrado severo pueden ser necesarias transfusiones de plasma o sangre total.

Reacciones adversas

Los efectos adversos de menadiona suelen ser infrecuentes. Los más característicos son: anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia, ictericia nuclear y hemoglobinemia en neonatos, especialmente prematuros o incluso en recién nacidos cuyas madres han sido tratadas durante el embarazo con vitamina K.

VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Se subdividen en:

- Vitamina C: ácido ascórbico.
- Grupo B:
  - Vitamina B_1: tiamina.
  - Vitamina B_2: riboflavina.
  - Vitamina B_3: niacina. Ácido nicotínico. Factor PP.
  - Vitamina B_5: ácido pantoténico.
  - Vitamina B_6: piridoxina.
  - Vitamina B_8: biotina.
  - Vitamina B_9: ácido fólico.
  - Vitamina B_{12}: cobalamina.

Vitamina C

La carencia de vitamina C produce escorbuto, caracterizado por la aparición de hemorragias cutáneas, estomatitis, gingivitis, edema y tendencia a las infecciones. Tiene un gran poder antioxidante y participa en el organismo como cofactor de múltiples reacciones de óxido-reducción.

La vía de elección para su administración es la oral y su absorción es rápida en el intestino delgado mediante un mecanismo saturable, por lo que a dosis superiores a un gramo disminuye su biodisponibilidad.

Se distribuye ampliamente por los tejidos, sobre todo en glándulas, hígado, leucocitos y plaquetas. Además, atraviesa placenta y se excreta en leche materna.

Se metaboliza en el hígado y su exceso se elimina por orina de forma inalterada, por lo que la administración de dosis elevadas no tiene ningún sentido desde el punto de vista terapéutico y tiene, entre otros, el inconveniente de que puede alterar la eliminación renal de otros fármacos.

Indicaciones y dosis
Prevención y tratamiento del déficit de vitamina C (escorbuto, quemaduras graves, úlcera péptica, diarrea crónica, hipertiroidismo, estados de malnutrición, tabaquismo, etc.). También se utiliza como coadyuvante en tratamientos con suplementos nutricionales de hierro, ya que aumenta la absorción de éste.

La dosis oral en adultos en prevención es de 50-75 mg/24 h y en tratamiento 100 mg/8 h durante una semana, después, 100 mg al día varias semanas. Es necesario aconsejar al paciente que tome el ácido ascórbico, preferiblemente por la mañana, y si fuera precisa una segunda dosis a primera hora de la tarde.

Interacciones
El ácido ascórbico produce una acidificación de la orina, por lo que podría favorecer la eliminación de fármacos bases débiles y retrasar la de aquellos con características de ácidos débiles.

Asociado a:

- Algeldrato: puede producir un aumento de las concentraciones tisulares de aluminio. Se ha de distanciar en el tiempo la administración de ambos medicamentos.
- Deferoxamina: puede producir alteraciones en la función cardiaca, por lo que se recomienda efectuar un riguroso control clínico del paciente y, si fuera preciso, reducir las dosis de vitamina C.
- Etinilestradiol: se puede originar aumento de los niveles del estrógeno. Se recomienda no tomar dosis elevadas de vitamina C al mismo tiempo que un medicamento con etinilestradiol (como algunos anticonceptivos orales). Además, la suspensión de la administración de vitamina C se debe hacer de forma gradual.
- Propranolol: hay un posible riesgo de disminución de los niveles séricos de este último.
- Warfarina: la administración de altas dosis de vitamina C puede disminuir los efectos del anticoagulante.

Reacciones adversas
El ácido ascórbico no suele presentar reacciones adversas. No obstante, puede producir alteraciones:

- Digestivas: diarrea, náuseas, vómitos, hiperacidez gástrica, espasmo abdominal y flatulencia. Estos efectos aparecen a dosis elevadas, superiores a un gramo en adultos.
- Neurológicas: cefalea e insomnio.
- Generales: astenia.

Igual que para el resto de las vitaminas no han de emplearse suplementos de ácido ascórbico como sustitutos de una dieta equilibrada. Además, no se recomienda administrar grandes cantidades de vitamina C durante periodos prolongados de tiempo, ya que la sobredosificación crónica puede desencadenar ataque agudo de gota, hemocromatosis y escorbuto de rebote.

Embarazo y lactancia
Hay que tener en cuenta que la administración de grandes cantidades de vitamina C a la madre durante el embarazo puede originar escorbuto en el neonato, por lo que se debe evaluar la necesidad de administrar suplementos de esta vitamina durante el embarazo. El ácido ascórbico se excreta en leche materna en cantidad adecuada, por lo que los suplementos de vitamina C sólo serán necesarios en mujeres con un estado nutricional deficiente.

Contraindicaciones y precauciones
- Hipersensibilidad a la vitamina C.
- Es necesario tener precaución especial en pacientes con hemocromatosis, con déficit de glucosa 6-fosfato-deshidrogenada (fundamentalmente en neonatos donde la administración de grandes cantidades de ácido ascórbico puede dar lugar a anemia hemolítica), en pacientes con cálculos renales, ya que el ácido ascórbico puede acidificar la orina y hacer precipitar cristales de urato y desencadenar la formación de estos cálculos, y en pacientes con hiperoxaliuria e hipercalciuria.

Vitaminas del grupo B

Vitamina B_1 o tiamina
La tiamina desempeña un papel fundamental en el metabolismo energético. La deficiencia de esta vitamina, muy poco frecuente en los países desarrollados, da lugar a la aparición de la enfermedad denominada "beriberi", que se manifiesta con una serie de síntomas generales, alteraciones neurológicas, musculares y trastornos cardiacos.

Las vías más frecuentes de administración son la oral y la intramuscular. La absorción oral es buena y se produce en yeyuno e íleon. La administración conjuntamente con alimentos retrasa la absorción aunque la cantidad absorbida es mayor. Esta absorción disminuye en pacientes con síndrome de malabsorción, cirrosis o alcoholismo. Por vía intramuscular la absorción es total.

Se distribuye ampliamente por el organismo, aunque fundamentalmente aparece en el hígado donde también es metabolizada. Por su parte, la eliminación se produce principalmente por orina. Si las reservas están saturadas, la tiamina puede aparecer inalterada en orina. También se excreta por la leche materna. La tiamina atraviesa la placenta y alcanza concentraciones mayores en el feto que en la madre.

Indicaciones y dosis
- Déficit de vitamina B_1: prevención y tratamiento de formas de beriberi y trastornos cardiovasculares asociados al mismo.
- Neuritis y polineuritis, tratamiento de ciática, lumbalgia, neruralgia, neuropatía diabética, neuritis óptica, parálisis facial, síndrome de Wernicke, neuritis durante el embarazo.

En cuanto a la dosis, la más usual en adultos y niños por vía oral es de 100-200 mg/24 h, aunque en los casos más graves se administrarán 600-1.200 mg/24 h. En el síndrome de Wernicke se administrarán 300 mg/24 h.

Por vía intramuscular, también para adultos y niños la dosis es de 100-200 mg/24 h. Esta vía está indicada cuando existe una deficiencia en la absorción intestinal o en tratamientos iniciales de deficiencias agudas. Cuando sea posible, se administrará la tiamina por vía oral.

La vía intravenosa se reserva para situaciones especiales, como en pacientes hospitalizados. Hay que tener en cuenta que por esta vía es mayor el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Para evitarlo, se debe administrar la tiamina muy lentamente.

Contraindicaciones y precauciones: hipersensibilidad a la vitamina B1. Es necesario tener una precaución especial con las reacciones de hipersensibilidad, ya que pueden ser graves e incluso mortales, sobre todo al administrarlo por vía intravenosa. Al iniciar la terapia del síndrome de Wernicke con infusiones glucosadas de tiamina se puede producir un empeoramiento del cuadro. Se recomienda administrar la tiamina sola o con soluciones de dextrosa.

Reacciones adversas: la tiamina suele ser bien tolerada a dosis de entre 100 y 500 mg diarios y sólo en raras ocasiones puede producir reacciones adversas como alteraciones digestivas (náuseas) al administrarla por vía oral y reacciones alérgicas; se debe indicar al paciente que avise rápidamente si presenta prurito, mareo o dificultad para respirar.

Vitamina B_2 o riboflavina
Al igual que la tiamina, actúa como coenzima, interviniendo en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y especialmente en el de las proteínas. También actúa en el mantenimiento de las membranas mucosas.

La insuficiencia de riboflavina puede complicarse si hay carencia de otras vitaminas del grupo B. Las necesidades de la misma, al estar implicada en la liberación de energía, dependen también del contenido calórico de la dieta y se establecen del orden de 0,6 mg por cada 1.000 kcal ingeridas. Otras funciones están relacionadas con el mantenimiento de una adecuada salud ocular y de la piel. Su deficiencia (arriboflavinosis), muy rara, se manifiesta por una serie de síntomas cutáneo-mucosos (úlceras en las comisuras de los labios), nerviosos y oculares (fotofobia). Pueden producirse desnutriciones subclínicas o marginales en alcohólicos crónicos, en personas mayores con una alimentación inadecuada, etc.

Se presenta en preparados polivitamínicos, generalmente asociada a otras vitaminas del grupo B en preparados farmacológicos para administración por vía oral.

Vitamina B_3 o niacina
Los estados carenciales de vitamina B_3 son poco frecuentes, ya que el organismo es capaz de producir cierta cantidad de niacina a partir del aminoácido triptófano. La enfermedad deficitaria (pelagra) es conocida como la de las "tres D", ya que se caracteriza por dermatosis, diarrea y demencia.

El nombre de niacina incluye dos formas químicas: ácido nicotínico y nicotinamida. Las dos coenzimas en las que participa son fundamentales en el metabolismo energético, especialmente en el metabolismo de la glucosa, de la grasa y del alcohol. La ingesta recomendada se estima igualmente en función de la energía: 6,6 mg/1.000 kcal. Otras funciones están relacionadas con el sistema nervioso, el aparato digestivo y la piel. Igual que la vitamina B_2, la nicotinamida se presenta en preparados polivitamínicos fundamentalmente asociada a otras vitaminas del grupo B.

Vitamina B_5 o ácido pantoténico
Interviene en el metabolismo celular como coenzima en la liberación de energía a partir de los principios inmediatos, ya que forma parte de la coenzima A. Se encuentra en una gran cantidad y variedad de alimentos (pantoténico deriva del griego y significa "en todas partes"), por lo que su déficit es raro y suele ir asociado a otras deficiencias vitamínicas. Farmacológicamente, se puede administrar como pantetina o como dexpantenol:

Pantetina
Hipolipemiante estructuralmente relacionado con el ácido pantoténico y como tal precursor de la coenzima A, implicada en procesos de lipolisis. Actúa, preferentemente, sobre los niveles de triglicéridos y VLDL (lipoproteína de muy baja densidad).

Indicaciones y dosis: en pacientes con dislipemia que no hayan respondido adecuadamente a la dieta y otras medidas no farmacológicas. La dosis más frecuente para adultos por vía oral es de 200-300 mg/8 h y se suele tomar el fármaco preferentemente durante las comidas.

Efectos secundarios: las principales reacciones adversas son de tipo digestivo (náuseas, vómitos) y reacciones alérgicas.

Contraindicaciones: alergia al medicamento.

Dexpantenol
Precursor de la coenzima A, es un profármaco que una vez administrado se transforma rápidamente en ácido pantoténico.

La vía de elección es la parenteral. Se distribuye ampliamente por todos los tejidos del organismo, fundamentalmente en forma de coenzima A. Los principales

depósitos aparecen en hígado, glándulas suprarrenales, riñones y corazón. Se elimina, principalmente, inalterado en orina (70%) y el resto en heces (30%).

Indicaciones y dosis
- Prevención y tratamiento de déficit de ácido pantoténico y de los cuadros asociados, como atonía intestinal y estreñimiento, incluidas las postparto y postoperatoria, íleo paralítico, afecciones de las mucosas del tracto digestivo y respiratorio, síndrome de pie urente.
- Tratamiento de afecciones dermatológicas, como grietas, heridas, quemaduras, úlceras por decúbito, fisura anal y eritema solar, y del recién nacido.

La dosis más usual para adultos por vía parenteral es 50 mg/día durante un periodo de 2-3 semanas. En caso de atonía intestinal se administrarán 500 mg/6 h. Las ampollas se podrán administrar por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, ya sea en bolo o en infusión.

En los casos en los que sea posible la aplicación local, como en cirugía externa o ginecología, se aplicará una torunda embebida en una solución preparada al diluir la ampolla con 8 ml de agua destilada estéril o suero fisiológico, hasta una concentración de 50 mg/ml.

También se puede administrar por vía respiratoria, nebulizando una solución de 50 mg/ml de dexpantenol durante 15-30 min.

Interacciones: asociado a pasimpaticomiméticos como neostigmina, el dexpantenol puede potenciar los efectos tóxicos de estos fármacos.

Efectos secundarios: se considera un fármaco poco tóxico. No obstante, puede producir alteraciones digestivas (hiperacidez, diarrea, etc.) y reacciones alérgicas.

Contraindicaciones y precauciones: hipersensibilidad al fármaco. Precaución especial en pacientes con hemofilia, ya que el dexpantenol podría prolongar el tiempo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar los parámetros de coagulación en estos pacientes.

Vitamina B_6 o piridoxina

Se transforma en el organismo en sus formas activas piridoxal-fosfato y, en menor medida, en fosfato de piridoxamina. Estas formas participan como cofactores enzimáticos en numerosas reacciones bioquímicas implicadas en el metabolismo de las proteínas y, menos frecuentemente, en el de los lípidos y glúcidos. La deficiencia de piridoxina es rara y suele estar asociada a otras deficiencias vitamínicas.

Se puede administrar por vía parenteral (la vía de elección es la oral) y se absorbe rápidamente por difusión pasiva en el yeyuno y, en menor medida, en el íleon. En cuanto a su distribución, su reservorio es el hígado y, ocasionalmente, el músculo y el cerebro. Atraviesa la placenta y alcanza concentraciones en el feto cinco veces mayores que en la madre.

El exceso de piridoxamina absorbida se excreta inalterada con la orina.

Indicaciones y dosis

Sus principales indicaciones son: prevención y tratamiento de carencias de vitamina B_6 por dieta inadecuada, malabsorción intestinal, hipertiroidismo, infección prolongada, fiebre crónica o quemaduras. Tratamiento de cuadros debidos a la ausencia de vitamina B_6, como anemia hipocrómica. Además, se administra en el tratamiento y prevención de náuseas y vómitos del embarazo o postoperatorios, en intoxicación etílica aguda y trastornos neuromusculares.

La dosis más habitual por vía oral en adultos es de 300 mg/6-12 h y por vía parenteral 300-600 g/24 h.

También se puede administrar por vía intravenosa o intramuscular profunda, pero sólo se emplearán estas vías si no se tolera la administración oral o no es efectiva (síndrome de malabsorción).

Interacciones

Asociada a:

- Antiepilépticos como fenitoína o fenobarbital: se puede producir disminución de los niveles plasmáticos de estos últimos. Esta interacción sólo se ha observado con dosis altas de piridoxina.
- Levodopa: pueden aparecer casos clínicos de parkinsonismo. Este efecto parece ser debido a disminuciones de las concentraciones plasmáticas de levodopa de hasta un 70%.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios de la piridoxina son leves y transitorios. Pueden producir alteraciones neurológicas (dependencia y neuropatía) y reacciones alérgicas.

Por otro lado, la administración de dosis mayores a 2 g diarios durante periodos superiores a dos meses puede dar lugar a síndromes neuropáticos, que cursan con andar inestable, debilidad de las manos, parestesias y entumecimiento perioral, disminución de la sensibilidad a sensaciones como el tacto y la temperatura.

Embarazo y lactancia: pueden ser necesarios suplementos de piridoxina durante el embarazo, ya que la deficiencia severa o un metabolismo anormal de esta vitamina se relaciona con convulsiones fetales e infantiles. No obstante, su uso a dosis muy altas en el embarazo podría dar lugar a dependencia de la misma en el neonato. Se excreta en leche de forma proporcional a la ingesta materna.

Contraindicaciones y precauciones

- Hipersensibilidad al fármaco.
- Precaución especial en pacientes con historial de dependencias, porque se han descrito casos de dependencia a piridoxina.

Vitamina B_8 o biotina

La vitamina B_8 o biotina actúa como coenzima en el metabolismo de hidratos de carbono, ácidos grasos y

algunos aminoácidos. Es necesaria para el crecimiento y el buen funcionamiento de la piel y sus órganos anexos (pelo, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas). La deficiencia es muy rara.

Indicaciones y dosis: se administra en el tratamiento del déficit y patologías asociadas, como eccema seborreico, acné, acrodinia, fragilidad ungueal, eritroderma o dermatitis exfoliativa. La dosis por vía oral en adultos y niños es de 5 mg/12-24 h y por vía parenteral 1-5 mg/12-24 h.

Efectos secundarios: las reacciones adversas de la biotina son, en general, infrecuentes, leves y transitorias. No obstante, puede producir reacciones de hipersensibilidad o alergia.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco.

Vitamina B_9

La vitamina B_9 se puede administrar como ácido fólico o como ácido folínico.

Ácido fólico

Factor vitamínico antianémico. Interviene en la biosíntesis de bases púricas y pirimídicas y en la eritropoyesis. Su forma coenzimática (ácido tetrahidrofólico) actúa en la transferencia de grupos monocarbonados (metilo, formilo e hidroximetilo) de un metabolito a otro.

Su deficiencia produce una síntesis defectuosa de ADN en cualquier célula que intenta la replicación cromosómica y la división. En la médula ósea, tejido de mayor índice de crecimiento y división celular, esta carencia de ácido fólico ocasiona anemia macrocítica y megaloblástica.

Actualmente, está plenamente aceptado que la suplementación periconcepcional con ácido fólico previene la aparición de defectos del tubo neural.

Se administra por vía oral y es absorbido ampliamente en el intestino delgado. La máxima concentración plasmática se alcanza a los 30-60 minutos de su administración. Se distribuye ampliamente por los tejidos y el hígado es el principal reservorio. También aparece altamente concentrado en el tejido cerebroespinal. En cuanto a su metabolismo, el ácido fólico absorbido es reducido a tetrahidrofólico (THF) que actúa como aceptor de diversas unidades con un solo átomo de carbono y se convierte en formas activas. Es él (5-metil THF) el que aparece en la circulación portal y se une extensamente a proteínas.

El ácido fólico se excreta, principalmente, por vía fecal y urinaria, y en pequeñas cantidades por la leche materna.

Indicaciones y dosis

Prevención y tratamiento de deficiencia de ácido fólico. Las necesidades pueden aumentar durante el embarazo, malnutrición, enfermedades intestinales, alteraciones hepáticas graves, alcoholismo, etc.

Profilaxis de defectos del tubo neural (espina bífida, anencefalia, encefalocele) en mujeres con antecedente de hijo o feto con deficiencias en el tubo neural.

La dosis más usual por vía oral en adultos es:

- Anemia megaloblástica: inicialmente, 5 mg/día durante cuatro meses; mantenimiento, 5 mg cada 1-7 días.
- Profilaxis de anemia megaloblástica durante el embarazo: 0,5-1 mg/24 h.
- Profilaxis de defectos en el tubo neural en mujeres con antecedentes de defecto neural: 4-10 mg/día durante cuatro semanas antes de la concepción y durante los tres primeros meses del embarazo. Las mujeres que no han tenido un hijo con defecto en el tubo neural pueden prevenir el riesgo con suplementos de ácido fólico de 400 g/día. Este suplemento debe iniciarse desde el momento que se planifica una gestación.

Interacciones

Asociado a:

- Anticonvulsivantes (fenitoína): pueden disminuir los niveles hemáticos de ácido fólico.
- Fluorouracilo: posible potenciación de la toxicidad de este último.
- Sulfametoxazol/trimetroprim: puede disminuir el efecto del ácido fólico en pacientes con anemia megaloblástica.

Efectos secundarios: las reacciones adversas son más frecuentes con dosis elevadas y en tratamientos prolongados superiores a un mes. Las más características son: reacciones alérgicas, alteraciones digestivas (anorexia, náuseas, alteraciones del gusto), alteraciones neuro-psiquiátricas (alteraciones del sueño, excitación, alteraciones cognitivas, agresividad, depresión mental, confusión).

Ancianos: diversos estudios han relacionado el incremento de las concentraciones de homocisteína con la edad y bajos niveles de folato y vitaminas B_6 y B_{12}. Los datos sugieren que los niveles altos de homocisteína pueden estar relacionados con el desarrollo de enfermedad vascular oclusiva y pueden incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Por tanto, puede ser aconsejable considerar los niveles de ácido fólico en mayores de 65 años de edad.

Precauciones

- Alergia al ácido fólico.
- Anemia por déficit de vitamina B_{12} (el ácido fólico sólo puede mejorar la anemia pero no las alteraciones neurológicas), así como en anemia no diagnosticada debido a que puede enmascarar una anemia perniciosa.

Ácido folínico

Es la forma activa del ácido fólico y se utiliza en terapéutica en forma de sal cálcica, con frecuencia en forma de folinato cálcico para disminuir la toxicidad y contrarrestar la acción de los antagonistas de folato, fundamentalmente, el metotrexato. Por otro lado, potencia la acción terapéutica del 5-fluoruracilo (5-FU). Se administra por vía oral, intramuscular e intravenosa.

Indicaciones y dosis

- Tratamiento de anemia megaloblástica en el embarazo.

- Deficiencia de folatos en alcoholismo y síndrome de malabsorción.
- Deficiencias nutricionales en niños y ancianos.
- Prevención y tratamiento de rescate de efectos adversos debidos a antagonistas del ácido fólico, como el metotrexato, administrados a dosis altas.
- Antídoto en sobredosificación accidental por metotrexato.
- En combinación con 5-FU en el tratamiento de tumores en los que haya alta probabilidad de aparición de resistencia a dicho fármaco citotóxico.

Dosificación:

- Anemias megaloblásticas: 15 mg/día, durante 10-15 días, por vía oral.
- Profilaxis de anemia megaloblástica durante el embarazo: 0,5-1 mg/día, vía oral.
- Tratamiento de rescate en la terapia con metotrexato:
  - El régimen de dosificación para el rescate con folinato cálcico depende ampliamente de la posología y método de administración de dosis intermedias o altas de metotrexato. El protocolo con metotrexato dictaminará el régimen de dosis de rescate con folinato cálcico.
  - El folinato cálcico debe administrarse después de un intervalo adecuado, normalmente 24 h, desde la administración del antifólico.
  - Las dosis normalmente empleadas son de hasta 120 mg durante las primeras 12 ó 24 h, por vía intramuscular, intravenosa o infusión continua, seguida de 12 mg intramusculares cada seis horas durante 48-72 h.

- Estadios avanzados de cáncer de mama, gástrico y colorrectal, asociado a 5-FU, pautas y dosis más frecuentes:
  - Pauta bimensual: 200 mg/m^2 de folinato cálcico mediante perfusión intravenosa lenta, después de 400 mg/m^2 de 5-FU en bolo y una perfusión a las 22 h de 5-FU (600 mg/m2) durante dos días consecutivos, cada dos semanas.
  - Pauta semanal: 20 mg/m^2 de folinato cálcico por inyección intravenosa en bolo o 200-500 mg/m^2 por perfusión intravenosa lenta, seguida de 500 mg/m^2 de 5-FU por inyección intravenosa en bolo en la mitad o al final de la perfusión de folinato cálcico.
  - Pauta mensual: folinato cálcico administrado a dosis de 20 mg/m^2 mediante inyección intravenosa en bolo o 200-500 mg/m^2 mediante perfusión intravenosa lenta, seguida de 425 ó 370 mg/m^2 de 5-FU como inyección intravenosa en bolo durante cinco días consecutivos.

Efectos secundarios

El folinato cálcico es generalmente bien tolerado. No obstante, puede producir reacciones alérgicas.

Asociado a 5-FU, y dado que el aumenta la actividad y toxicidad del citotóxico, los efectos adversos están en función de la dosis y la pauta del 5-FU.

Contraindicaciones y precauciones: alergia al fármaco. El folinato cálcico no debe administrarse en anemias megaloblásticas por deficiencia de vitamina B_{12}.

Vitamina B_{12}

La vitamina B_{12} o cianocobalamina interviene en la síntesis de ácidos nucleicos, por tanto, es esencial para la replicación celular y en otros importantes procesos bioquímicos de maduración celular.

Se administra por vía oral, intramuscular o subcutánea profunda y circula por la sangre unida a proteínas plasmáticas (transcobalaminas). Entre el 50-90% se almacena en el hígado durante largos periodos.

Se metaboliza en el hígado y se elimina en las heces.

Si se administran dosis superiores a las necesarias se elimina por la orina en forma inalterada. La vitamina B_{12} alcanza concentraciones en leche similares a las de la sangre materna.

Indicaciones y dosis

Está indicada en pacientes con déficit de vitamina B_{12}, anemia perniciosa, síndrome de malabsorción, sprue, enteritis regional, gastrectomia total o parcial y en el test de Schilling (para evaluar la absorción de vitamina B_{12}).

Antes de comenzar el tratamiento hay que confirmar el diagnóstico de anemia megaloblástica por déficit de esta vitamina. Además, hay que tener en cuenta que la respuesta terapéutica disminuye en situaciones tales como uremia, infecciones, déficit de hierro o ácido fólico y con la administración de medicamentos supresores de la médula ósea.

Las dosis más frecuentes en adultos por vía intramuscular es de 1 mg cada dos o tres días. Cuando la anemia va remitiendo se administra 1 mg al mes hasta la remisión completa.

Interacciones

Asociada a:

- Antiulcerosos (cimetidina, omeprazol, ranitidina): puede producirse disminución de la absorción oral de vitamina B_{12}.
- Cloranfenicol: posible antagonismo de los efectos de la vitamina B_{12}.

Efectos secundarios: las reacciones adversas de cianocobalamina son, en general, infrecuentes. Las más características son dolor en el punto de inyección, diarrea pasajera, urticaria, erupciones exantemáticas, además de shock anafiláctico, hipopotasemia y edema pulmonar, entre otros.

Contraindicaciones y precauciones: alergia a la vitamina B_{12} o al cobalto y atrofia hereditaria del nervio óptico (enfermedad de Leber). Precaución especial en pacientes con gota y policitemia vera.

RESUMEN

- Los preparados farmacológicos con vitaminas son uno de los grupos olvidados por la farmacología. A nivel popular se tiende a creer que las vitaminas no son fármacos, que están carentes de efectos secundarios y que pueden producir efectos milagrosos. Hay que tener en cuenta que el consumo irracional de vitaminas, además de ser un gasto inútil, puede conllevar la aparición de efectos adversos, en algunos casos graves, lo que sucede fundamentalmente con la ingesta de dosis elevadas de vitaminas liposolubles. La "autoprescripción" de suplementos vitamínicos sin ningún fundamento está alcanzando cotas preocupantes en nuestro país, máxime teniendo en cuenta que en nuestro medio no suelen producirse carencias vitamínicas debido a que las necesidades quedan suficientemente cubiertas con una dieta variada, adecuada en cantidad y calidad.
- La utilización de vitaminas en forma de medicamentos debe reducirse a aquellas situaciones fisiológicas, patológicas, etc., en las que su administración esté justificada y, por tanto, indicada y siempre a la dosis recomendada. Es necesario que el profesional enfermero conozca todo lo referente a este grupo de fármacos con el fin de educar a la población sobre el consumo racional de vitaminas.
- De los dos grupos tradicionales de vitaminas, sin lugar a dudas, hay que tener especial precaución, en cuanto a la toxicidad, con las liposolubles (A, D, E y K), ya que a dosis superiores a las recomendadas pueden producir cuadros de hipervitaminosis con efectos secundarios que pueden ser graves.
- Se han de seguir escrupulosamente las pautas de dosificación de vitaminas en el embarazo, porque algunas de ellas a dosis altas pueden producir efectos teratógenos.

BIBLIOGRAFÍA

- Base de datos del medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008]. URL disponible en: http://www.portalfarma.com
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2003.
- Vademécum Internacional. Especialidades farmacéuticas y biológicas. Madrid: Medicom; 2007.
- Varela Moreiras G, Alonso Aperte E. Vitaminas y salud: de las enfermedades carenciales a las degenerativas. Madrid: Fundación BBVA; 2003.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

80

BLOQUE

IX

FARMACOLOGÍA INMUNOLÓGICA Y ANTIINFECCIOSA

36 Vacunas e inmunoglobulinas

37 Antibióticos

37 Quimioterápicos antiinfecciosos

39 Fármacos antivirales

40 Fármacos antifúngicos

41 Fármacos antisépticos y desinfectantes

36 Vacunas e inmunoglobulinas

Pilar García Navalón
José Antonio Forcada Segarra

Objetivos

- Exponer las características y los tipos de vacunas que se utilizan más frecuentemente.
- Explicar la importancia de mantener la cadena de frío para garantizar la eficacia de las vacunas.
- Incidir en la necesidad de la anamnesis prevacunal para identificar la existencia de contraindicaciones.
- Conocer los efectos secundarios y las contraindicaciones de las vacunas.
- Informar sobre la importancia de la vacunación y las características de cada vacuna.

INTRODUCCIÓN

Desde que Edward Jenner administró la vacuna de la varicela hace más de 200 años se han producido grandes avances en el desarrollo de las distintas vacunas, además de concederles la máxima importancia. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la vacunación es un componente esencial en la atención primaria de salud.

Las vacunas son preparados antigénicos que una vez administrados provocan la aparición de una respuesta inmunitaria específica, cuyo objetivo de la vacunación es proporcionar, tras un primer contacto con el antígeno vacunal, una inmunidad eficaz que garantice concentraciones suficientes de anticuerpos y una población de células sensibles y capaces de desarrollarse rápidamente cuando se produzca un nuevo contacto con el antígeno. Este primer contacto debe ser inofensivo, para lo que el antígeno de la vacuna ha de estar desprovisto de su poder patógeno, pero no de su poder inmunógeno, lo que significa conservar, por lo menos en parte, su integridad estructural.

La administración de vacunas produce inmunidad activa, ya que estimulan al sistema inmunitario para que sintetice anticuerpos contra el microorganismo correspondiente. Las vacunas pueden contener el germen completo o fragmentos aislados de él.

Lo más novedoso en cuanto a vacunaciones es la reciente aprobación en España de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH), asociado al cáncer cervix, por lo que próximamente se producirá su comercialización.

Existe otro tipo de preparados farmacológicos que producen inmunidad pasiva: las inmunoglobulinas, que serán expuestas al final del capítulo.

VACUNAS

Tipos de vacunas

Vacunas de gérmenes vivos atenuados
Se componen de microorganismos modificados que imitan el comportamiento natural del germen, pero que carecen de poder patógeno y, por tanto, no provocan la enfermedad. Los gérmenes atenuados se multiplican en el organismo receptor dando lugar a respuestas inmunitarias semejantes a las que siguen a la infección natural.

La inmunidad provocada por estas vacunas es intensa y de larga duración (humoral y celular); por ello, generalmente suele ser suficiente una dosis, salvo que se administre por vía oral (vacuna polio tipo Sabin).

Sus principales inconvenientes son la mayor frecuencia de efectos adversos y que no pueden administrarse a la mayoría de las personas inmunodeprimidas.

Vacunas con gérmenes muertos o inactivados
Se obtienen al inactivar suspensiones de microorganismos mediante métodos físicos o químicos.

De esta forma, se conserva su estructura antigénica y desaparece su poder patógeno.

Estas vacunas tienen las siguientes características:

- La respuesta inmunitaria es de menor intensidad y duración (humoral).
- Se necesitan varias dosis para la primovacunación.
- Se suelen precisar dosis de recuerdo.
- Muy a menudo requieren adyuvantes (cualquier sustancia que incorporada a una vacuna acelera, prolonga o potencia la respuesta inmunogénica frente a la misma).

Existen diferentes tipos de vacunas inactivadas, pudiendo estar formadas por:

- Gérmenes completos (antipertussis celular, anticolérica, antigripal de virus enteros).
- Gérmenes fraccionados (antigripal fraccionada).
- Polisacáridos capsulares (antineumocócica, antimeningocócica).
- Subunidades de antígenos capsulares (antigripal de subunidades).
- Toxoides elaborados a partir de toxinas.

Vacunas recombinantes
Se basan en la obtención, mediante técnicas de recombinación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el empleo de un vector adecuado, por ejemplo, levaduras de una parte o de la totalidad de una cadena polipeptídica del germen (vacuna contra la hepatitis B).

Vacunas de síntesis
Contienen pequeñas secuencias de péptidos que corresponden a antígenos microbianos. No se obtienen estructuras tridimensionales como las del antígeno original, lo que produce una respuesta inmunitaria menor (p. ej.: la vacuna contra la malaria).

Tipos de vacunas según su composición
Se pueden clasificar en:

- Monovalentes: contienen un solo tipo antigénico (tétanos).
- Polivalentes: constan de diversos tipos antigénicos de un mismo germen (neumococo, poliomielitis, trivalente).
- Combinadas: contienen varios tipos antigénicos procedentes de distintos gérmenes (triple vírica, DTP).

Cadena de frío

Se denomina cadena o red de frío al sistema de conservación, manejo y transporte de las vacunas que garantiza el mantenimiento de unos límites de temperatura que aseguran su estabilidad y, por tanto, su eficacia desde la producción en el laboratorio fabricante hasta su administración.

En esta red tienen un papel decisivo los mecanismos de almacenamiento, en general los frigoríficos fijos, y también los mecanismos de transporte como las neveras portátiles. Es necesario disponer de un termómetro de máximas y mínimas para el registro diario de la temperatura.

Las vacunas, una vez preparadas para su comercialización, deben conservarse a temperaturas que oscilan entre 2 y 8° C. Interesa saber que algunas vacunas (difteria, tétanos, tos ferina) se inactivan por congelación.

Vías de administración y reacciones adversas

La mayoría de las vacunas se administran por vía parenteral (intramuscular o subcutánea, generalmente). La vía oral se utiliza sólo para las vacunas atenuadas de la polio y de la fiebre tifoidea.

Las reacciones adversas son aspectos negativos e indeseables de la vacunación. El personal sanitario debe conocer su naturaleza y frecuencia e informar a los usuarios. También debe informar sobre las ventajas y habitual inocuidad de las vacunaciones. Si se presentan efectos secundarios se intentará establecer la relación causa-efecto y se registrará para su notificación y futura prevención (cuando se precisen dosis posteriores).

Las reacciones secundarias pueden ser:

- Locales: dolor, enrojecimiento, induración y edema, nódulo cutáneo, pápulas (Ver Imagen 1) y vesículas localizadas. Suelen aparecer durante las 48 horas posteriores a la administración y ceder espontáneamente en uno o dos días.
- Sistémicas: fiebre, erupciones cutáneas, signos articulares, adenopatías generalizadas, afectación del estado general y lipotimias.
- Neurológicas: encefalopatía, encefalitis, convulsiones (febriles, no febriles), hipotonía y disminución del estado de alerta, polineuropatía y síndrome del llanto persistente.
- Otras: afectación de las vías respiratorias, aparato digestivo (diarrea, dolor abdominal), etc.

Contraindicaciones

Una vacuna está contraindicada cuando el riesgo de complicaciones de la misma es mayor que el riesgo de padecer la enfermedad contra la que protege.

Contraindicaciones generales

- Reacción anafiláctica a dosis previas de una vacuna. Las proteínas del huevo y los antibióticos contenidos en muchas de las preparaciones son las sustancias más frecuentemente implicadas.
- Embarazo: en general, no deben administrarse vacunas de gérmenes vivos atenuados. La mayoría de las vacunas de gérmenes inactivados pueden administrarse, preferiblemente, a partir del segundo trimestre.
- Trastornos neurológicos evolutivos: está contraindicada la administración de la vacuna de la tos ferina.
- Enfermedad aguda grave con o sin fiebre y afectación del estado general, para evitar que una posible reacción vacunal agrave la enfermedad de base.
- Alteraciones inmunitarias como inmunodeficiencias, tratamiento inmunosupresor intenso y prolongado,

Imagen 1. La pápula es una de las reacciones secundarias que pueden producir las vacunas

radioterapia. Están contraindicadas las vacunas de microorganismos vivos atenuados.
- Administración de inmunoglobulinas, sangre u otro producto que contenga anticuerpos que interfieran la respuesta vacunal.

Contraindicaciones relativas

Se recomienda considerar cada caso y valorar si los beneficios pueden superar o no los riesgos o, si es posible, posponer la vacunación:

- Afectación del estado general acompañado de enfermedad aguda y fiebre superior a 38 °C.
- Tuberculosis activa.
- Inmunodeficiencia primaria o secundaria.
- Pacientes inmunodeprimidos por tratamientos inmunosupresores o corticoides a dosis elevadas (20 mg día o más de prednisona durante más de dos semanas).

Falsas contraindicaciones

- Antecedentes familiares de convulsiones, reacciones alérgicas o reacciones adversas a vacunas.
- Antecedentes personales de alergias específicas.
- Historia de alergia no anafiláctica al pollo o a las plumas de ave.
- Administración concomitante de tratamientos de desensibilización.
- Reacciones locales leves a dosis previas de vacuna con reacción febril y temperatura menor de 40,5 °C.
- Enfermedades agudas leves o autolimitadas, diarreas, dermatosis, eczemas o infecciones localizadas de la piel.
- Historia previa de sarampión, tos ferina o rubéola.
- Procesos neurológicos estables.
- Periodos de convalecencia.
- Tratamientos antibióticos.
- Madre lactante.
- Que la persona que va a recibir una vacuna de microorganismos vivos atenuados conviva con una embarazada o esté en contacto estrecho con otras gestantes.
- Bajo peso al nacer o prematuridad.
- Edad avanzada.

Anamnesis de contraindicaciones

Antes de administrar una vacuna, conviene investigar si el individuo tiene alguna contraindicación temporal o permanente (Ver Cuadro 1). Conviene recoger, como mínimo, los siguientes datos:

- Existencia de enfermedad infecciosa.
- Administración reciente de inmunoglobulinas, plasma o sangre.
- Existencia de alteraciones inmunitarias.
- Existencia de anafilaxia a algún componente de la vacuna.
- Embarazo.
- Existencia de trastornos neurológicos, en el caso de los niños.

Cuadro 1. Cuestionario prevacunal para niños y adolescentes

ANEXO 5. CUESTIONARIOS PREVACUNALES PARA NIÑOS/AS Y ADOLESCENTES (CASTELLANO, INGLES Y FRANCES)(*)

CUESTIONARIO PREVACUNAL PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES

Para padres/tutores: Las siguientes preguntas le ayudarán a saber que vacunas pueden administrase hoy. Si alguna pregunta no está clara, por favor consulte con la enfermera o el médico y se la explicará.

PREGUNTAS	SI	NO	NO SABE
1. ¿Está enfermo el niño hoy?.			
2. ¿Es alérgico el niño a medicamentos, a alimentos o a alguna vacuna?.			
3. ¿Ha tenido el niño previamente una reacción importante a alguna vacuna?.			
4. ¿Ha tenido el niño convulsiones o algún problema cerebral?.			
5. ¿Tiene el niño cáncer, leucemia, SIDA o cualquier otro problema del sistema inmune?.			
6. ¿Ha tomado el niño corticoides, medicamentos anticancerosos o tratamiento con radioterapia en los últimos tres meses?.			
7. En el último año, ¿ha recibido el niño una transfusión sanguínea o de productos hemáticos, o ha recibido inmunoglobulinas?.			
8. ¿Ha recibido el niño en las últimas 4 semanas alguna vacuna?.			
9. En el caso de que se vaya a vacunar una adolescente ¿está embarazada o existe la posibilidad de que se pueda quedar embarazada en las próximas 4 semanas?			

Este cuestionario ha sido contestado por: _____

Fecha: _____

¿Ha traído el carnet de vacunación de su hijo? SI NO

Es muy importante tener un carnet con las vacunas de su hijo/a. Si no tiene carnet, pregunte a la enfermera y le entregarán su documentación. Lleve el carnet de vacunaciones cada vez que vaya con su hijo/a al médico. Asegúrese que anotan las vacunaciones en el carnet y en el Registro de Vacunas Nominal (RVN). Recuerde que este carnet se lo solicitarán para entrar en la Guardería, Escuela Infantil, Colegio, Instituto, etc.

Consideraciones generales

- Todas las vacunas pueden aplicarse en el mismo momento, en lugares anatómicos distintos, excepto la vacuna del cólera y de la fiebre amarilla que es necesario administrar con un intervalo mínimo entre ellas de tres semanas.
- Una vacuna de gérmenes vivos atenuados debe aplicarse en la misma sesión o separada por un intervalo mínimo de cuatro semanas de otra vacuna de virus vivos, excepto la vacuna oral de la polio que puede aplicarse antes, a la vez o después de las vacunas de la varicela, de la triple vírica o de la vacuna tifoidea oral.
- En general no suelen administrarse en la misma sesión vacunas de gérmenes vivos e inmunoglobulinas, debiendo existir un intervalo mínimo de dos semanas, excepto para las siguientes vacunas: tifoidea oral, fiebre amarilla y polio, que no requieren ningún intervalo.
- Durante el embarazo, de estar indicada la vacunación, hay que evitar su aplicación en el primer trimestre del embarazo.
- En el caso de pacientes en tratamiento con anticoagulantes, la vía de aplicación de las vacunas será la subcutánea.
- Las pautas que se indican en cada vacuna son las más frecuentes pudiendo variar incluso en función de la comunidad autónoma.

Principales vacunas

Vacunas antibacterianas

Vacuna antidiftérica (D o d)

Agente causante de la infección: el *Corynebacterium diphtheriae* es un bacilo grampositivo débil, inmóvil, no capsulado ni esporulado.

Composición
Toxoide diftérico inactivado adsorbido en hidróxido de aluminio y conservado con tiomersal.

- Vacunas infantiles:
  - DT: combinación del toxoide diftérico con el toxoide tetánico. Bivalente.
  - DTP: combinación del toxoide diftérico, tetánico y vacuna de la tos ferina (pertussis). Trivalente.
  - DTPa: combinación del toxoide diftérico, tetánico y pertussis acelular. Trivalente.

La cantidad de toxoide que se administra a los niños es 8-10 veces mayor que la que se administra a los adultos.

- Vacunas para adultos:
  - Td: bivalente tétanos-difteria. El contenido de anatoxina diftérica es menor con el fin de disminuir el riesgo de efectos adversos en individuos previamente sensibilizados.
  - dTpa: trivalente difteria-tétanos-pertussis acelular. Se utiliza como dosis de recuerdo en mayores de 10 años. No puede utilizarse para la primovacunación.

Eficacia: una pauta completa de vacunación ofrece protección en el 95% de los casos. El efecto protector dura, como mínimo, 10 años.

Indicaciones: se recomienda la inmunización universal a partir de los 2-3 meses de vida. También se indica su administración en adultos que no hayan sido vacunados en la infancia o en los que hayan transcurrido más de diez años desde la última dosis de recuerdo, con dosis tipo adulto Td. La vacuna debe administrarse aunque se haya tenido la enfermedad, ya que ésta no confiere inmunidad permanente.

Pauta
- Edad infantil:
  - 1ª dosis: en la fecha elegida.
  - 2ª dosis: 2 meses después de la primera dosis (4-8 semanas).
  - 3ª dosis: 2 meses después de la segunda dosis (4-8 semanas).
  - 4ª dosis: recuerdo a los 15-18 meses de edad.
  - 5ª dosis: recuerdo a los 3-6 años de edad.
  - Dosis de recuerdo cada 10 años.

- Niños mayores de siete años y edad adulta:
  - 1ª dosis: en la fecha elegida.
  - 2ª dosis: 1-2 meses después de la primera dosis.
  - 3ª dosis: 6-12 meses después de la segunda dosis.
  - Dosis de recuerdo cada 10 años.

Vía de administración: exclusivamente intramuscular (Ver Imagen 2). La DTP y la DT pueden administrarse por vía subcutánea profunda en caso de riesgo de hemorragia.

Contraindicaciones: las generales de las vacunas.

Efectos secundarios: su frecuencia es escasa. Los más comunes que se pueden observar tras su administración son las reacciones locales (eritema e induración con o sin dolor local). Los efectos adversos sistémicos (cefalea, fiebre, mialgias, vómitos) aparecen raramente.

Vacuna antitetánica (T)

Agente causante de la infección: *Clostridium tetani*, bacilo grampositivo, móvil, esporulado y anaerobio estricto. Las formas esporuladas son resistentes a las altas temperaturas (ebullición) y a la desecación. La toxina tetanoespasmina es la responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Imagen 2. Puntos de administración de vacunas en niños, adolescentes y adultos

Composición: se prepara con toxoide tetánico adsorbido en fosfato o hidróxido de aluminio. Puede contener tiomersal como conservante. Existen varias presentaciones: T o vacuna monovalente frente al tétanos, Td o vacuna combinada del tétanos y de la difteria en dosis de adulto (a partir de siete años) y DTPe, DTPa y dTpa o vacunas combinadas trivalentes frente al tétanos, la difteria y la tos ferina (células enteras o acelular).

Eficacia: se ha estimado en aproximadamente el 100%. Tras la primovacunación, prácticamente todas las personas desarrollan anticuerpos séricos protectores. La inmunidad persiste al menos durante 10 años, por lo que se recomienda revacunar con esta periodicidad.

Indicaciones: vacunación sistemática en niños y en adolescentes y población adulta insuficientemente vacunados (de manera especial, mujeres embarazadas en las que la vacunación se indica como profilaxis del tétanos neonatal).

Pauta: en la vacunación infantil y de adultos: la descrita anteriormente para la difteria. En mujeres embarazadas mal vacunadas hay que administrar dos dosis de toxoide tetánico separadas entre sí cuatro semanas, aplicando la segunda dosis dos semanas antes del parto. Puede administrarse también la formulación Td. Las medidas a seguir ante el riesgo de enfermedad por herida se reflejan en la Tabla 1.

Vía de administración: intramuscular.

Contraindicaciones
Prácticamente no existen. Las enfermedades febriles agudas no contraindican la vacunación en caso de que se presente una herida potencialmente tetanígena. La infección por VIH tampoco contraindica la vacunación.

Si existen antecedentes de reacción neurológica o de hipersensibilidad severa (local o sistémica) tras la administración de la primera dosis de vacuna, se deberá sustituir la vacunación por la inmunización pasiva con gamma-globulina en caso de heridas potencialmente
tetanígenas.

No hay que administrar en el transcurso del primer año tras la primovacunación o aplicación de dosis de recuerdo, ya que esto favorecería la aparición de reacciones de hipersensibilidad.

Efectos secundarios
Sus efectos adversos son escasos. Los más frecuentes son las reacciones locales, que suelen aparecer a las 4-8 horas después de la inyección. Se ha relacionado un aumento de este tipo de reacciones con el número de dosis recibidas, por lo que se recomienda no administrar la vacuna con mayor frecuencia de la sugerida.

Tabla 1. Medidas a seguir ante el riesgo de enfermedad por heridas

Situación de inmunización antitetánica (dosis recibidas)	**Heridas de bajo riesgo** • Con < 6 h de evolución • No penetrante (< 1 cm) • Sin tejidos desvitalizados • Sin contaminantes (saliva, cuerpos extraños, suciedad) • De configuración lineal • No fue producida por proyectil, mordedura, quemadura ni congelación	**Heridas de alto riesgo** (1) Las no incluidas en el apartado de bajo riesgo
No vacunado, vacunación incompleta (1-2 dosis) o situación incierta o desconocida	**Una dosis de Td** (2) (4) Completar, en su momento, la primovacunación	**Una dosis de Td** (2) Completar, en su momento, la primovacunación + gamma-globulina antitetnica(3)
Vacunación completa de adulto (3 dosis o más) hace > de 10 años	**Una dosis de Td** (2) Iniciar dosis de recuerdo a los 10 años	**Una dosis de Td** (2) Iniciar dosis de recuerdo a los 10 años
Vacunación completa (3 dosis o más) hace > 5 años y < de 10	**Nada**	**Una dosis de Td** (2) Iniciar dosis de recuerdo a los 10 años
Vacunación completa (3 dosis o más) hace < de 5 años	**Nada**	**Nada**

(1) Ante una herida de alto riesgo, además de la profilaxis antitetánica, conviene evaluar la necesidad de limpieza quirúrgica y de antibióticos (en caso de mordeduras humanas y de animales).

(2) Td: toxoide tetánico y diftérico tipo adulto: 0,5 ml en región deltoidea; si el paciente tiene < 7 años utilizar TD (toxoide tetánico y diftérico tipo pediátrico) en vez de Td.

(3) 250 UI en niños y 500 UI en adultos por vía intramuscular. Cuando se administre toxoide y gamma-globulina, hay que utilizar jeringas distintas e inocular en sitios diferentes.

(4) Si ha transcurrido más de un mes desde la primera dosis, hay que poner dos dosis más con un intervalo de seis meses y recordar la fecha de la próxima dosis (10 años desde la última).

Raramente se presentan efectos adversos sistémicos: reacciones febriles, cefaleas, mialgias, anorexia y vómitos.

Vacuna antitosferina (antipertussis) (P)

Agente causante de la infección: la bacteria *Bordetella pertussis* es un bacilo gramnegativo aerobio del que existen diferentes serotipos, siendo los más frecuentes el 1, 2 y 3.

Composición
- Vacuna de células enteras (P_e): suspensiones de *Bordetella pertussis* inactivada por calor, formaldehído o glutaraldehído y adsorbidas en hidróxido o fosfato de aluminio. Se presenta en forma combinada con los toxoides diftérico y tetánico (DTP_e).
- Vacuna acelular (P_a): componentes (antígenos) de *Bordetella pertussis* que inducen inmunidad protectora. En 1997 se introdujeron las vacunas acelulares DTP_a en el calendario vacunal de la Academia Americana de Pediatría.

Dada la eficacia (equivalente a la de células completas) y menor reactogenicidad se tiende a recomendar su empleo en el calendario vacunal en sustitución de la de células completas o enteras.

Eficacia
En la vacuna P_e se estima que tras la administración de 3-4 dosis es mayor del 80%, pero la inmunidad disminuye rápidamente con el tiempo, situándose por debajo del 50% en niños de 4-6 años e incluso del 35% a los 11-12 años.

La eficacia de las vacunas acelulares es comparable a la de las vacunas de células enteras, tanto en la primovacunación como en las revacunaciones. La reactogenicidad de estas vacunas, como ya se ha dicho, es mucho menor y se convierten en un sustituto válido de la P_e, en especial para la 4ª y 5ª dosis en niños, ya que se ha demostrado que la reactogenicidad aumenta con la edad.

Indicaciones: vacunación sistemática de la población infantil.

Pauta: se administran cuatro dosis. Las tres primeras (primovacunación) con intervalos de 4-8 semanas a partir de los 2-3 meses de edad, y la cuarta o recuerdo, entre los 15-18 meses de edad (p. ej.: a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad). La vacuna DTP_e se recomienda en niños menores de siete años.

Vía de administración: intramuscular.

Contraindicaciones
- Absolutas: reacciones anafilácticas agudas y aparición de encefalopatía en los siete primeros días tras la administración de la vacuna. En estos casos se proseguirá la vacunación con DT. Las contraindicaciones absolutas de las vacunas DTP_e no son indicación para utilizar las vacunas DTP_a.
- Relativas: fiebre mayor de 40,5 °C o episodio hipotónico-hiporreactivo (colapso o síndrome similar al shock) en las primeras 48 horas tras la administración de la vacuna y aparición de convulsiones (febriles o no) en los tres primeros días tras la administración de la vacuna. En estos casos es aconsejable continuar la vacunación con DTP_a.

Se ha de suspender o posponer la vacunación en niños con enfermedad neurológica progresiva, con antecedentes de convulsiones y en niños con trastornos neurológicos que predispongan la aparición de convulsiones o deterioro neurológico.

Efectos secundarios
Las reacciones que causan las vacunas de células enteras pueden ser:

- Leves: suelen aparecer a las 4-12 horas de la administración de la vacuna. Pueden ser locales: dolor, tumefacción, eritema e induración; o sistémicas: fiebre (más frecuente), anorexia, vómitos, somnolencia, tos leve, irritabilidad y malestar general.
- Graves: aunque raras, destaca la aparición de fiebre superior a 40 °C, llanto persistente, convulsiones aisladas, episodio hipotónico-hiporreactivo. Estas reacciones no causan secuelas.

Vacuna antimeningitis C

Agente causante de la infección: la bacteria *Neisseria meningitidis* es un diplococo gramnegativo aerobio.

Composición: vacuna conjugada que contiene oligosacárido meningocócico del grupo C conjugado con una proteína portadora (toxoide diftérico o tetánico detoxificados).

Eficacia: del 90-98%. La situación endémica en España de la enfermedad meningocócica producida por el serogrupo C[36] y las características inmunológicas de esta nueva vacuna han justificado su introducción, desde el año 2000, en el calendario infantil de vacunaciones sistemáticas.

Indicaciones: inmunización activa de niños desde los dos meses de edad, adolescentes y adultos para la prevención de enfermedades invasivas producidas por *Neisseria meningiditis* serogrupo C.

Pauta
- Niños menores de 12 meses: 3 dosis (a los 2, 4 y 6 meses de edad).
- Niños mayores de 12 meses, adolescentes y adultos: una única dosis.

Vía de administración: intramuscular. En niños recién nacidos y lactantes, en la cara antero-lateral del muslo; en niños mayores, adolescentes y adultos, en el músculo deltoides.

Contraindicaciones: las generales para todas las vacunas.

Efectos secundarios: pueden aparecer náuseas, cefalea, mareo, reacciones locales y fiebre. En general, son poco frecuentes.

Vacuna antineumocócica

Agente causante de la infección: el *Streptococcus pneumoniae* es un coco grampositivo, en general, capsulado, que se dispone agrupado en parejas.

Composición: vacuna polivalente constituida por 25 µg de cada uno de los 23 serotipos diferentes de polisacáridos capsulares purificados del *Streptococcus pneumoniae*.

Eficacia: en personas inmunocompetentes de 65 años o más, presenta un rango de 56-81%. En el grupo de pacientes con enfermedades crónicas, oscila entre un 65-84%.

Indicaciones: según las recomendaciones del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la SEMFyC (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria): personas mayores de 65 años, pacientes crónicos (insuficiencia cardiaca, neuropatías crónicas, cirrosis hepática, diabetes mellitus, insuficiencia renal, alcoholismo, pacientes con fístulas de LCR); inmunodeprimidos, esplenectomizados; infección por VIH, linfomas, mieloma múltiple, anemia de células falciformes.

Pauta: una única dosis. Revacunar a los cinco años de la primera dosis en pacientes con patología de alto riesgo (asplenia, leucemia, linfoma, mieloma, VIH, etc.). Revacunar a los mayores de 64 años si la dosis anterior se recibió con menos de 65 años. Es recomendable la vacunación antineumocócica aprovechando la campaña de vacunación antigripal, aplicándolas en lugares anatómicos distintos, en las personas no vacunadas.

Vía de administración: preferentemente intramuscular, aunque puede utilizarse la vía subcutánea. El lugar de elección es la región deltoidea del brazo.

Contraindicaciones: las generales para todas las vacunas y en niños de edad inferior a los 24 meses. No existen datos sobre la seguridad de la vacuna durante el primer trimestre de embarazo.

Efectos secundarios: los más frecuentes son las reacciones locales leves. Las reacciones sistémicas son muy raras.

Vacuna contra la fiebre tifoidea

Agente causante de la infección: Salmonella typhi, la cual puede provocar septicemia. Forma parte de la familia *Enterobacteriaceae*, bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios facultativos.

Composición: en la actualidad existen cuatro tipos de vacunas: vacuna con cepa viva atenuada (España), vacuna de antígeno capsular altamente purificada, vacuna de células enteras inactivada y vacuna recombinante de polisacáridos capsulares conjugados con proteínas (España).

Eficacia: la primera y la última son las que confieren mayor protección (95% en los tres primeros años).

Indicaciones: personas que viajan a zonas endémicas, niños que viven en áreas endémicas, personas que trabajan en la limpieza de cloacas y otros lugares de aguas residuales, en zonas donde la enfermedad es endémica y trabajadores de laboratorios donde se aísle o se manipule regularmente *Salmonella typhi*.

Pauta y vía de administración
- Vacuna atenuada: se administra por vía oral (una dosis diaria a días alternos hasta tomar tres dosis). Han de ingerirse con líquidos fríos una hora antes de la comida. No se recomiendan en menores de seis años. En personas que viajan a zonas endémicas se aconseja la revacunación después de un año (también con tres dosis).
- Vacuna recombinante: vía parenteral en dos dosis con un intervalo de seis semanas entre dosis.

Contraindicaciones: la de gérmenes vivos en inmunodeprimidos, embarazadas y personas en tratamiento antimicrobiano (antibiótico y antipalúdico).

Efectos secundarios: las vacunas atenuadas pueden producir molestias gastrointestinales, fiebre, cefalea y exantema.

Vacuna contra Haemophilus influenzae tipo B (Hib)

Agente causante de la infección: *Haemophilus influenzae.* Es una bacteria gramnegativa aerobia-anaerobia facultativa e inmóvil. El 90-95% de las infecciones sistémicas causadas por este microorganismo están causadas por cepas capsuladas del serotipo B.

Composición: vacuna de polisacárido capsular purificado del Hib conjugado con toxoide tetánico o diftérico (empleados como proteína transportadora).

Eficacia: próxima al 100%. En los adultos esplenectomizados o con inmunosupresión, la respuesta inmune puede ser más pobre, aconsejándose en cualquier caso la vacunación de estos individuos lo más precozmente posible.

Indicaciones: en todos los niños sanos desde los dos meses hasta los cinco años de edad.
También deben ser vacunados, con una dosis, los niños de cinco o más años de edad incluidos en los siguientes grupos:

- Niños con asplenia, anemia falciforme o inmunodeficiencias congénitas.
- Niños VIH positivos, sintomáticos o asintomáticos.
- Niños en situaciones de inmunodepresión: transplante de órganos sólidos y de médula ósea, quimioterapia antineoplásica o tratamiento prolongado con glucocorticoides a dosis altas por vía sistémica.

- PAPPS: esplenectomizados, anemia de células falciformes, enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas.

Pauta
- Niños: una dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, con un recuerdo a los 15-18 meses.
- Adultos: una dosis.

Vía de administración: intramuscular. En niños menores de dos años se administra en la región antero-lateral del muslo, y en los mayores de dos años y en los adultos se emplea la región deltoidea.

Contraindicaciones: las generales de todas las vacunas. La seguridad de las vacunas frente al Hib durante el embarazo no está establecida, por lo que se evitará su utilización en este periodo.

Efectos secundarios: son leves, escasos y transitorios. Puede producir reacciones locales (dolor, eritema, induración) en un 5-30% de los vacunados. Las relaciones generales son infrecuentes. El número y la severidad de estas reacciones adversas tienden a disminuir con las dosis sucesivas de vacunación. En general, presenta una excelente tolerancia.

Vacuna antituberculosa (BCG)

Agente causante de la infección: el más frecuente en nuestro medio es el *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo aerobio, ácido-alcohol resistente.

Composición: constituida por bacilos vivos atenuados y obtenida a partir de la cepa original del bacilo bovino de Calmette-Guerin.

Eficacia
Existe gran controversia sobre su eficacia, parece ser que aporta una protección global del 50% frente a enfermedad tuberculosa y en especial frente a meningitis tuberculosa durante la edad infantil. La mayoría de las evidencias sugieren que la eficacia persiste durante 10 años después de la vacunación.

La prueba tuberculínica se hace positiva a las 8-14 semanas de administrar la vacuna y tiende a volverse negativa con el paso del tiempo. En recién nacidos vacunados puede superar los 15 mm, para luego tender a disminuir y no superar los 10 mm a los 3-5 años de edad. En general, a los 10 años de edad, en ausencia de exposición a la enfermedad tuberculosa, la prueba es negativa.

Indicaciones: no forma parte del calendario vacunal sistemático infantil en España. Sin embargo, sí se recomienda a: lactantes, niños y jóvenes con prueba de tuberculina negativa (PPD negativa) en contacto íntimo y prolongado con pacientes bacilíferos que no responden al tratamiento o que no lo siguen adecuadamente; lactantes y niños PPD negativos que se desplacen a residir en países de alta endemia; y trabajadores de centros sanitarios PPD negativos, en contacto frecuente con enfermos o con sus muestras biológicas.

Pauta
- Adultos y niños mayores de un año: una dosis de 0,1 ml.
- Niños menores de un año: una dosis de 0,05 ml.

Vía de administración: exclusivamente intradérmica. Las regiones más frecuentemente usadas son la cara externa del brazo, en la inserción distal del deltoides, o la cara externa del muslo en la zona del trocánter mayor.

Contraindicaciones: las generales de todas las vacunas. Además, en las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (incluye VIH), en infectados o enfermos de tuberculosis, en enfermedades cutáneas generalizadas (enfermedades sépticas o eczemas generalizados) y en el embarazo (contraindicación relativa).

Efectos secundarios
En general, no suele causar reacciones importantes. Se han descrito reacciones locales como induración, adenopatías locales e incluso úlceras o adenitis con supuración. Esta lesión local no requiere tratamiento ni deben usarse apósitos, ya que cura espontáneamente dejando una cicatriz despigmentada plana o deprimida.

Las reacciones locales importantes, abscesos y úlceras extensas suelen ser consecuencia de una inadecuada técnica de administración, con inyección demasiado profunda (subcutánea).

Si la técnica de vacunación se aplica correctamente, con una vacuna conservada en buenas condiciones, los test tuberculínicos deben ser positivos en el 95% de los casos, tres meses después de la administración del BCG.

Vacuna contra el cólera

Agente causante de la infección: el *Vibrio cholerae* es una bacteria gramnegativa, aerobia y anaerobia facultativa.

Composición: la vacuna oral BS-WC es una vacuna completa inactivada por formol y calor combinada con la subunidad B de la enterotoxina. Cada dosis de vacuna contiene bacterias de las siguientes cepas: *Vibrio cholerae* O1 Inaba, biotipo clásico, *Vibrio cholerae* O1 Inaba, biotipo El Tor *Vibrio cholerae* O1 Ogawa, biotipo clásico, subunidad B de la toxina del cólera recombinante (TCBr) producida por *Vibrio cholerae* O1 Inaba, biotipo clásico, cepa 213.

Eficacia: la protección proporcionada por la vacuna es superior al 80% durante los primeros seis meses y del 60-70% hasta los tres años. La intensidad y duración de esta respuesta es inferior en niños de dos a cinco años.

Indicaciones: está indicada para la inmunización activa frente a la enfermedad causada por el *Vibrio cholerae*,

serogrupo 01, en adultos y niños a partir de los dos años de edad que vayan a visitar áreas endémicas o epidémicas. Su uso debe determinarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales, teniendo en cuenta la variabilidad de la epidemiología y el riesgo de contraer la enfermedad en las diferentes regiones geográficas y las condiciones en que se realice el viaje.

Pauta: una dosis única.

Vía de administración: oral.

Contraindicaciones: infección intestinal aguda, embarazo, inmunosupresión. No deberán administrarse antibióticos en los siete días previos. En caso de necesitar profilaxis antipalúdica, tendrá que iniciarse como mínimo una semana después de la vacuna.

Efectos secundarios: molestias gastrointestinales y diarrea.

Vacunas antivíricas

Vacuna antiparotiditis

Agente causante de la infección: el *Paramyxovirus* pertenece a la familia *Paramyxoviridae* y contiene ácido ribonucleico (ARN) de simetría helicoidal y envoltura.

Composición: vacuna de virus vivos atenuados. Existe en forma monovalente (contiene neomicina) y combinada (triple vírica: sarampión, parotiditis y rubéola). Se cultiva en células de embrión de pollo.

Eficacia: la tasa de seroconversión en la población infantil es del 95-98% (en adultos, del 92-95%). Todos los estudios indican que si la primera dosis se administra después del año de vida, más del 99% de las personas que reciben dos dosis adquieren inmunidad, ya que casi todas las personas que no responden a la primera dosis de la vacuna lo hacen a la revacunación. La inmunidad persiste probablemente toda la vida.

Indicaciones: vacunación sistemática de la población infantil, adolescentes y adultos no vacunados y que no hayan padecido la enfermedad, personas que trabajan en instituciones educativas, personal sanitario, viajeros internacionales, personas infectadas por VIH y para el control de brotes.

Pauta: se administrarán dos dosis de vacuna triple vírica. La primera a los 12-15 meses de edad, y la segunda entre los 3-4 años de vida.

Vía de administración: subcutánea.

Contraindicaciones: las generales de todas las vacunas, embarazo, hipersensibilidad conocida a la neomicina, inmunodeficiencias primarias o secundarias, y terapias inmunosupresoras y alergia al huevo. No constituyen contraindicación la tuberculosis y la historia familiar o personal de convulsiones.

Efectos secundarios
Puede producir fiebre, tumefacción parotídea, orquitis, púrpura o exantema. Muy raramente, convulsiones febriles, meningitis, encefalitis o sordera neurosensorial.

La administración de la vacuna en personas que han padecido la enfermedad o que han sido vacunadas previamente (salvo que la primera dosis no hubiera resultado inmunógena) no suele comportar ningún riesgo.

Vacuna antisarampión

Agente causante de la infección: virus del género *Morbillivirus*, de la familia *Paramyxoviridae*.

Composición: vacuna de virus vivos atenuados cultivados en células de embrión de pollo o en células diploides humanas. Existe en forma de vacuna monovalente y de vacuna combinada (triple vírica).

Eficacia: la seroconversión se produce en el 95% o más de los vacunados mayores de 15 meses de edad. Cuando la vacuna se administra a los 12 meses, los porcentajes son algo menores (sobre el 90%), debido a la persistencia de anticuerpos maternos. Presenta una eficacia protectora del 90-95% o incluso mayor.

Indicaciones
Vacunación sistemática de la población infantil, adultos jóvenes no vacunados y que carezcan de certificado de haber padecido el sarampión. La vacuna monovalente sólo está indicada si hay que vacunar antes de los 12 meses de edad.

En caso de alergia a las proteínas del huevo, se recomienda emplear la vacuna de virus cultivados en células humanas.

Pauta
La vacunación se realiza con la vacuna combinada triple vírica. Se administran dos dosis de esta vacuna: la primera a los 12-15 meses de edad y la segunda al cumplir los 3-6 años (preferiblemente entre los 3-4 años) como refuerzo inmunógeno y para paliar posibles fallos vacunales primarios o secundarios.

Los niños vacunados antes de los 12 meses de edad se tienen que considerar como no vacunados. En adultos susceptibles es suficiente la administración de una dosis única de la vacuna y se puede usar la forma monovalente o la combinada.

Vía de administración: subcutánea.

Contraindicaciones: las generales de las vacunas, embarazo (evitar el embarazo en los tres meses siguientes a la vacuna triple vírica y en los 30 días siguientes si es con la vacuna monovalente), en enfermedades febriles severas, inmunosupresión por enfermedad o farmacológica. Puede administrarse a los niños infectados por VIH, aunque con algunas limitaciones (en función de los niveles de CD4). Es necesario valorar la relación

riesgo/beneficio si hay antecedentes de trombocitopenia severa.

Efectos secundarios
Puede causar reacciones sistémicas como fiebre superior a 39 °C y exantema transitorio, que surgen entre los 5-12 días después de la vacunación. Reacción anafiláctica grave a dosis previa o a alguno de los componentes (proteínas del huevo, neomicina, gelatina hidrolizada). Las reacciones locales son menos frecuentes (calor, enrojecimiento, tumefacción).

También se ha descrito trombocitopenia con manifestaciones clínicas en las 2-3 semanas siguientes a la vacunación (habitualmente benignas y autolimitadas) y no se ha publicado ningún caso fatal. En pacientes inmunocomprometidos puede desarrollarse sarampión asociado al virus vacunal, con elevada morbi-mortalidad. Raramente, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalitis y encefalopatía.

Vacuna antipoliomielítica

Agente causante de la infección: virus ARN pertenecientes al género Enterovirus y a la familia *Picornaviridae*. Existen tres tipos de poliovirus: serotipos 1, 2 y 3.

Existen dos tipos de vacunas: una oral atenuada y otra inactivada. Ambas son trivalentes (para los tres serotipos).

- Vacuna con virus vivos atenuados (tipo Sabin):
  - Composición: suspensiones de cepas de poliovirus atenuados.
  - Eficacia: la inmunogenicidad tras las tres dosis es superior al 95%. Es muy probable que persista durante toda la vida.
  - Indicaciones: vacunación sistemática de la población infantil sana y niños no vacunados o vacunados de forma incompleta con riesgo inmediato de exposición al virus.
  - Pauta: la inmunización primaria consiste en la administración de tres dosis de vacuna a partir de los 2-3 meses de edad, con un intervalo de dos meses entre éstas. Después sigue una cuarta dosis a los 15-18 meses y una quinta a los 4-6 años. Con esta vacuna es imprescindible mantener el intervalo de dos meses entre las primeras dos dosis de vacuna para asegurar la multiplicación intestinal de los virus.

    En los niños en los que no se completó la vacunación, será suficiente administrar las dosis que falten hasta completar un total de tres, sin que sea necesario iniciar de nuevo la pauta vacunal.

  - Vía de administración: oral.
  - Contraindicaciones: pacientes con vómitos o diarrea aguda, durante la evolución de una enfermedad grave, en el embarazo y niños con alteraciones inmunitarias significativas, ya sean congénitas o adquiridas (infección por VIH, neoplasias malignas, tratamiento inmunosupresor) y en sus convivientes.
  - Efectos secundarios: muy excepcionalmente, provoca signos y síntomas de poliomielitis paralítica (1-2 casos por cada 2,5-3,3 millones de dosis administradas, generalmente cuando se trata de la primera dosis. La incidencia es menor tras dosis sucesivas).

- Vacuna con virus inactivados (tipo Salk):
  - Composición: mezcla de los tres poliovirus inactivados con formol.
  - Eficacia: tras tres dosis de esta vacuna se consiguen tasas de seroconversión frente a los tres poliovirus del 100%. Los efectos inmunológicos con estas tres dosis persisten durante 10 años. La cuarta dosis, a cualquier edad, induce inmunidad más persistente y constante. En general, la protección permanente se sitúa alrededor del 86%.
  - Indicaciones: está indicada en personas inmunodeprimidas no vacunadas, infectadas por VIH, en las que conviven con individuos inmunodeficientes (incluidos los infectados por el VIH) e ingresadas en hospitales que precisen ser vacunadas. También en adultos no inmunizados o inmunizados de forma incompleta que convivan con niños a los que se les administra la vacuna oral de la polio (VPO), adultos no inmunizados, o parcialmente inmunizados, con riesgo futuro de exposición al virus y en individuos que no aceptan la VPO. En la edad adulta es la vacuna de elección, ya que a esta edad existe mayor riesgo de presentación de enfermedad paralítica tras la administración de la VPO.
  - Pauta: en la edad infantil, la pauta vacunal es similar a la descrita para la VPO. Las dos primeras dosis de vacuna confieren la inmunización primaria; la tercera dosis se considera ya el primer recuerdo. En el adulto no inmunizado, se administran dos dosis de vacuna separadas por un intervalo de 4 semanas. En el adulto parcialmente inmunizado, sólo es necesaria una dosis de vacuna.
  - Vía de administración: subcutánea profunda o intramuscular (en zona superior del muslo o en la región deltoidea del brazo).
  - Contraindicaciones: las generales de las vacunas.
  - Efectos secundarios: generalmente, no se presentan.

Vacuna antirrubéola

Agente causante de la infección: rubivirus perteneciente a la familia *Togaviridae*. Es un virus de genoma ARN y provisto de cápsula lipídica.

Composición: virus vivos atenuados, propagada en células diploides humanas. Existe en forma de vacuna monovalente y en forma combinada (triple vírica).

Eficacia: tras la vacunación se obtienen proporciones de seroconversión del 95-100%. Se estima que la protección conferida por la vacunación tiene una duración mínima de 18 años, prolongándose probablemente durante toda la vida.

Indicaciones: vacunación sistemática infantil, tanto a niños como a niñas. Mujeres no inmunes y en edad fértil.

Pauta
En la población infantil se administrará en forma combinada (triple vírica): primera dosis a los 12-15 meses de edad y la segunda al cumplir los 3-6 años (preferiblemente entre los 3-4 años) como refuerzo inmunógeno y para paliar posibles fallos vacunales primarios o secundarios.

El calendario de vacunaciones propuesto por el CISNS recomienda la administración de una dosis de triple vírica a los 11-13 años de edad para los niños que no hayan recibido la segunda dosis antes de los seis años.

En mujeres seronegativas en edad fértil, se administra una dosis única del preparado monovalente, aunque también usarse la vacuna triple vírica.

Vía de administración: subcutánea.

Contraindicaciones: las generales de las vacunas, embarazo, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (excepto los infectados por VIH, que sí tienen que recibir esta vacuna), en pacientes con tratamientos inmunosupresores y en trasplante de médula ósea. No constituyen contraindicación la lactancia ni la existencia de una mujer embarazada en el entorno familiar de la persona vacunada.

Efectos secundarios: la vacuna de la rubéola, en general, se tolera bien, aunque los posibles efectos adversos aumentan con la edad. Los más frecuentes son fiebre, exantema, linfoadenopatía y faringitis, artralgias (generalmente de pequeñas articulaciones) y, muy raras veces, artritis (generalmente transitoria).

Vacuna antihepatitis A (VHA)

Agente causante de la infección: virus de genoma ARN de la familia de los Picornavirus, que actualmente se clasifica como Heparnavirus.

Composición: vacuna monovalente que contiene el antígeno del virus de la hepatitis A inactivado con formaldehído, cultivado en células diploides humanas y adsorbido en hidróxido de aluminio. La cantidad del antígeno por dosis varía según el laboratorio farmacéutico.

Eficacia: en personas sanas, la seroconversión es prácticamente del 100%.

Indicaciones: las recomendadas por el PAPPS son para trabajadores de centros sanitarios, manipuladores de alimentos, trabajadores de aguas residuales, trabajadores de guarderías, trabajadores de laboratorios que manipulen el VHA, trabajadores que estén en contacto con primates, militares, enfermos mentales institucionalizados, candidatos a transplantes de órganos, contactos de casos y en brotes, viajeros internacionales a países de alta endemia, usuarios de drogas por vía parenteral, pacientes con insuficiencia renal, hemofílicos y receptores de hemoderivados, y pacientes con hepatopatías crónicas.

Pauta
- 1ª dosis: en la fecha elegida.
- 2ª dosis: 6-12 meses después de la primera.

Vía de administración: intramuscular en la región deltoidea, en niños muy pequeños en la cara antero-lateral del muslo.

Contraindicaciones: las generales de todas las vacunas.

Efectos secundarios: son poco importantes y, en la mayoría de los casos, locales.

Vacuna antihepatitis B (VHB)

Agente causante de la infección: el virus de la hepatitis B pertenece al grupo *Hepadnaviridae*, constituido por virus de genoma ADN, hepatotropos y con la característica de producir infecciones persistentes con la aparición de altas concentraciones de partículas en sangre.

Composición: vacuna monovalente que contiene el antígeno de superficie purificado del virus de la hepatitis B adsorbido en hidróxido de aluminio. La dosis habitual es de 5 µg para niños con edad igual o inferior a los 14 años y 10 ó 20 µg para personas de 15 años en adelante.

Eficacia: del 90-95%. Estudios a largo plazo demuestran que la memoria inmunológica permanece al menos 12 años después de la vacunación, brindando protección al individuo aunque los títulos de anticuerpos sean bajos o indetectables, ya que un contacto accidental con el virus produciría una respuesta anamnésica con incremento del nivel de anticuerpos neutralizantes.

Indicaciones: las recomendaciones del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de Salud (PAPPS) son los contactos íntimos y convivientes de portadores (HbsAg); residentes y trabajadores de centros de minusválidos psíquicos y de instituciones penitenciarias; trabajadores sanitarios; homosexuales y heterosexuales con múltiples parejas, pacientes con enfermedades de transmisión sexual y sus parejas; hemofílicos, receptores de transfusiones y hemoderivados; viajeros de larga estancia en países endémicos (seis meses) o que vayan a tener contactos sexuales con la población de los mismos; usuarios de drogas por vía parenteral; pacientes con insuficiencia renal y grupos étnicos de alta prevalencia.

Pauta
- 1ª dosis: en la fecha elegida.
- 2ª dosis: 1-2 meses después de la primera.
- 3ª dosis: seis meses después de la primera.
- Dosis de recuerdo: no son necesarias.

Vía de administración: intramuscular. Recién nacidos y lactantes en la cara antero-lateral del muslo; en niños mayores, adolescentes y adultos, en el músculo deltoides.

Contraindicaciones: sólo la anafilaxia a alguno de sus componentes, las reacciones graves y la fiebre alta son

contraindicaciones. Las mujeres embarazadas pueden vacunarse en cualquier momento de la gestación.

Efectos secundarios: son escasos. El dolor y el eritema en el punto de inyección son los más frecuentes. Otras reacciones (fiebre, mialgias, molestias gastrointestinales) son raras.

Vacuna antigripal

Agente causante de la infección: varios virus con genoma ARN y que pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*. Los géneros de virus gripales A y B son los más importantes.

Composición: todas las vacunas disponibles se obtienen a partir de cultivos de huevos embrionados. Están inactivadas y son trivalentes (dos subtipos del serotipo A y una cepa del B). La composición exacta de las vacunas que se utilizan cada año es recomendada por la OMS sobre la base de la información disponible acerca de la prevalencia de aislamientos de cepas concretas que circulan en todo el mundo.

Eficacia: la vacuna previene la enfermedad en aproximadamente un 70-90% de las personas menores de 65 años sanas. Entre las personas de mayor edad y no institucionalizadas, la vacuna tiene una eficacia del 30-70% para prevenir la hospitalización por gripe o neumonía. Entre las personas mayores institucionalizadas, la efectividad para prevenir la enfermedad oscila entre un 30-40% y un 80% para prevenir la muerte.

Indicaciones

- Grupos de riesgo alto:
  - Adultos o niños con procesos crónicos cardiorrespiratorios incluido el asma.
  - Enfermos crónicos residentes en instituciones cerradas.

- Grupos de riesgo moderado:
  - Enfermos afectos de procesos metabólicos crónicos, disfunción renal.
  - Personas mayores de 59 años no incluidas en los grupos anteriores.
  - Niños sometidos a tratamientos prolongados con salicilatos.
  - Mujeres embarazadas de 2º-3º trimestre durante la temporada de la gripe.

- Otros grupos de riesgo:
  - Personal sanitario.
  - Personas que cuidan a pacientes incluidos en alguno de los grupos de riesgo alto o moderado.
  - Personal de servicios especiales (policías, bomberos, protección civil, funcionarios de prisiones, etc.).
  - Personas que trabajan en el sector avícola (veterinarios, trabajadores de granjas avícolas, mataderos de aves, etc.).

Pauta: una dosis de forma anual de la vacuna específica para cada temporada. En niños entre 6 y 35 meses, no vacunados previamente frente a la gripe, son necesarias dos dosis de 0,25 ml con una separación de cuatro semanas. En niños entre tres y ocho años, no vacunados previamente frente a la gripe, son necesarias dos dosis de 0,5 ml. En mayores de ocho años, únicamente, es necesaria una dosis de 0,5 ml. Todo niño entre seis meses y ocho años que haya recibido una dosis de vacuna antigripal en los últimos cuatro años sólo requerirá una dosis.

Vía de administración: preferentemente intramuscular, aunque puede utilizarse la vía subcutánea profunda (evitarla en niños). En adultos y niños mayores de 1-2 años, el lugar de elección es la zona deltoidea. En lactantes y niños menores de un año, es preferible la cara antero-lateral del muslo.

Contraindicaciones

- Las generales de las vacunas.
- Anafilaxia a las proteínas del huevo.
- Niños menores de seis meses.

Es preferible retrasar la vacunación de las personas con enfermedad febril aguda hasta que remitan los síntomas.

Aunque se desconoce si la vacunación antigripal puede aumentar el riesgo de recurrencia, parece prudente evitar la vacunación de los individuos sin alto riesgo de padecer complicaciones de la gripe en los que existan antecedentes de aparición del síndrome de Guillain-Barré en las seis semanas posteriores a la administración de la vacuna antigripal previa.

No está contraindicada en personas inmunodeficientes ni en el periodo de lactancia materna.

Efectos secundarios

Dado que la vacuna no contiene virus vivos, no puede ocasionar la gripe. Cualquier enfermedad respiratoria que acontezca inmediatamente después de la vacunación representa una infección coincidente y no relacionada con la vacunación.

El efecto secundario más frecuente (10-64% de los vacunados) es la reacción local (dolor, eritema, induración) en el punto de inyección, que suele durar menos de 48 horas. Las reacciones sistémicas (fiebre, malestar, mialgias, reacción alérgica) son menos frecuentes.

Vacuna contra la varicela

Agente causante de la infección: virus *varicela zóster* (VVZ). Su nucleocápside contiene un genoma ADN de doble hélice.

Composición: contiene virus VVZ vivos atenuados. Tiene trazas de neomicina.

Eficacia

La eficacia es del 90-95% para cualquier forma de varicela y del 70-85% para las formas floridas o graves.

En adultos y niños con leucemia linfoblástica aguda, es más baja (80% y 70%, respectivamente).

La profilaxis en las 72 horas siguientes a la exposición reduce la aparición de la enfermedad clínica hasta un 90%.

Indicaciones: está indicada para la inmunización activa frente a la varicela en niños, adolescentes y adultos sanos seronegativos para el virus de la varicela zoster y que, por lo tanto, tienen riesgo de desarrollar varicela. En el caso de la profilaxis postexposición o de una emergencia médica la vacuna podrá administrarse a sujetos con historia negativa de varicela, siempre bajo estricto control médico. También para la inmunización activa frente a la varicela de pacientes susceptibles de riesgo y sus contactos próximos sanos.

Pauta

- Varilrix®: dos dosis separadas un mínimo de 4-8 semanas. Autorizada por ficha técnica en niños/adolescentes seronegativos a partir de 13 años. También para la inmunización activa frente aximos sanos.
  - Pacientes con leucemia aguda.
  - Pacientes en tratamiento inmunosupresor.
  - Pacientes con trasplante programado de órgano.
  - Pacientes con enfermedades crónicas.
  - Contactos próximos sanos.

  No está indicada para su uso sistemático en niños, sin embargo, puede ser administrada a niños sanos seronegativos de 1-12 años (una única dosis) de edad que sean contactos próximos de pacientes con riesgo elevado de varicela grave. Aunque se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna, a partir de los 9 meses de edad, se recomienda su administración a partir de los 12 meses.

- Varivax®: inmunización activa para la prevención primaria de la varicela en individuos de edad igual o superior a 12 meses. Varivax también se puede administrar a individuos susceptibles que han estado expuestos a varicela. La vacunación dentro de los tres días posteriores a la exposición puede prevenir una infección clínicamente aparente o modificar el curso de la infección. Además, existen algunos datos que indican que la vacunación hasta cinco días después de la exposición puede modificar el curso de la infección. En menores de 13 años, una dosis. En mayores de 12 años, dos dosis separadas 4-8 semanas.

  Los calendarios oficiales de vacunación infantil de la inmensa mayoría de las comunidades autónomas señalan la vacunación en adolescentes sin historia de infección, con una dosis en menores de 13 años y dos dosis en mayores de 12. En las comunidades autónomas de Madrid y Navarra está incluida en la vacunación infantil a los 15-18 meses.

Vía de administración: subcutánea.

Contraindicaciones: las generales de las vacunas. Además, en el embarazo, inmunodepresión, tuberculosis activa y lactancia.

Efectos secundarios: reacciones locales como dolor, enrojecimiento y lesiones pápulo-vesiculares en el punto de inyección. Los efectos sistémicos en personas sanas consisten en fiebre y exantemas leves.

Vacuna antirotavirus

Agente causante de la infección: rotavirus es el principal agente etiológico productor de diarrea grave infantil en todo el mundo y la causa más frecuente de diarrea en lactantes. Se estima que en general causa el 40% de las diarreas severas que requieren hospitalización en menores de cinco años de edad. Pertenece a la familia *Reoviridae*.

- Nombre comercial: Rotarix®.

Composición: cepa de rotavirus humano atenuado, producido en células Vero.

Eficacia: en ensayos clínicos, se ha demostrado la eficacia frente a la gastroenteritis debida a rotavirus de los tipos G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8] del 75 % para prevenir las gastroenteritis producidas por rotavirus, independientemente de su gravedad, y se han mostrado muy eficaces en la prevención de las hospitalizaciones por gastroenteritis.

Indicaciones: inmunización activa de niños a partir de seis semanas.

Pauta: dos dosis, separadas un mínimo de cuatro semanas La pauta debería estar finalizada preferentemente antes de las 16 semanas. En todo caso, siempre se deberá finalizar antes de las 24 semanas.

Vía de administración: exclusivamente oral. No debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna de rotavirus, historia previa de invaginación intestinal, sujetos con malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal que podría predisponer a una invaginación intestinal, lactantes con una inmunodeficiencia conocida o sospechada.

No se espera que una infección asintomática de VIH afecte a la seguridad o eficacia de rotarix. Sin embargo, en ausencia de datos suficientes, no se recomienda la administración de Rotarix® a sujetos asintomáticos con VIH. Hay que posponer la administración de rotarix en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación. Se debe posponer la administración de esta vacuna en sujetos que padezcan diarrea o vómitos.

Efectos secundarios: irritabilidad, llanto, trastorno del sueño, somnolencia, pérdida de apetito.

• Nombre comercial: RotaTeq®.

Composición: reasortantes de rotavirus humano-bovinos (virus vivos) producidos en células Vero.

Eficacia: prevención de la gastroenteritis debida a rotavirus de los serotipos G1P1[8], G2P[4], G3P1[8], G4P1[8] y G9P1[8] del 75 % para prevenir las gastroenteritis producidas por rotavirus, independientemente de su gravedad, y se han mostrado muy eficaces en la prevención de las hospitalizaciones por gastroenteritis.

Indicaciones: inmunización activa de niños a partir de seis semanas.

Pauta: tres dosis, separadas un mínimo de cuatro semanas. La primera dosis debe administrarse entre la 6 y la 12 semana de edad. La pauta debería estar finalizada preferentemente antes de las 20-22 semanas. En todo caso, siempre se ha de finalizar antes de las 26 semanas.

Via de administración: exclusivamente oral. No puede inyectarse bajo ninguna circunstancia.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas frente a rotavirus, historial previo de invaginación intestinal, individuos con malformación congénita del tracto gastrointestinal que pudiera predisponer a la invaginación intestinal, niños con inmunodeficiencia conocida o sospechada.

No se espera que una infección asintomática por VIH afecte a la seguridad o eficacia de RotaTeq®. Sin embargo, en ausencia de datos suficientes, no se recomienda la administración de RotaTeq® a niños con VIH asintomáticos.

La administración de RotaTeq® debe posponerse en niños que padecen una enfermedad aguda grave que cursa con fiebre. Una infección leve no es una contraindicación para la inmunización. Igualmente, debe posponerse en niños con diarrea aguda o vómitos.

Efectos secundarios: infección del tracto respiratorio superior, diarrea, vómitos, fiebre.

Vacuna antipapilomavirus

Agente causante de la infección: virus del papiloma humano, perteneciente a la familia *papillomaviridiae.* Existen más de 100 tipos distintos, de los que 40 son anogenitales. Al menos 15 de ellos son oncogénicos. Los de mayor prevalencia en España son el 16 y el 18. La infección por los virus oncogénicos se relacionan en todos los casos con la aparición de cáncer de cérvix.

• Nombre comercial: Gardasil®.

Composición: recombinante. Tipos 6, 11, 16, 18. Adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante.

Eficacia: la eficacia de Gardasil® frente a CIN (1, 2, 3) relacionados con VPH 6, 11, 16, 18 o AIS fue del 100% (IC 97,5%: 87,4; 100,0) en el protocolo 013 donde era la variable primaria y del 95,2% (IC 95%: 87,2; 98,7) en los protocolos combinados.

Indicaciones: prevención de la displasia cervical de alto grado (CIN 2/3), carcinoma cervical, lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2/3) y verrugas genitales externas (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del virus del papiloma, en mujeres de 9 a 26 años.

Pauta: el régimen de vacunación consiste en tres dosis separadas de 0,5 ml administradas de acuerdo con el siguiente calendario: 0, 2, 6 meses. Si es necesario un régimen de vacunación alternativo, la segunda dosis debe ser administrada al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis administrarse, al menos, tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis tienen que ser ser administradas dentro del periodo de un año. No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo.

Via de administración: intramuscular profunda.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de gardasil no han de recibir más dosis de gardasil.

La administración de Gardasil® debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre leve no es una contraindicación para lainmunización.

Efectos secundarios: trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (pirexia, eritema, dolor, hinchazón, hemorragia, prurito).

• Nombre comercial: Cervarix®.

Composición: recombinante, adyuvada, absorvida. Tipos 16, 18.

Eficacia: del 100% (IC95%, 30-100) frente a la infección persistente por VPH y del 100% (IC95%,42-100) frente a CIN a los 4-5 años de seguimiento. Se ha observado un cierto grado de protección cruzada frente a infección para los tipos 31 (55%) y 45 (94%) del VPH.

Indicaciones: prevención de la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN grados 2 y 3) y cáncer de cérvix relacionados causalmente con los tipos 16 y 18, en mujeres entre 10 y 55 años.

Pauta: 0-1-6 meses.

Vía de administración: intramuscular profunda.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Se debe posponer la administración de cervarix en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves.

Efectos secundarios: dolor en el lugar de la inyección, síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, picor/prurito, *rash*, urticaria y mialgia. La mayoría de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y no tuvieron una duración prolongada.

Vacuna contra la fiebre amarilla

Agente causante de la infección: arbovirus del grupo B género Flavivirus.

Composición: virus vivo atenuado cultivado en embrión de pollo y con diluyente.

Eficacia: su inmunogenicidad alcanza tasas de seroconversión del 90%, que se inicia a los 7-10 días y persiste como mínimo 10 años.

Indicaciones: personas mayores de nueve meses que viven en áreas endémicas o epidémicas, viajeros a dichas zonas, contactos estrechos de un caso de fiebre amarilla y no previamente vacunados, y personal de laboratorio expuesto a manipulaciones con el virus.

Pauta: una dosis es suficiente para la primovacunación. Si es preciso, se pueden administrar dosis de recuerdo cada 10 años.

Vía de administración: subcutánea.

Contraindicaciones: las generales de las vacunas de virus vivos. Personas inmunodeprimidas y niños menores de cuatro meses (por el riesgo de encefalitis postvacunal).

Efectos secundarios: el 2-5% de los vacunados desarrollan entre los 5-12 días posteriores a la vacunación cefalea leve, mialgia, febrícula y otros síntomas menores. Otras reacciones son muy raras.

Vacuna antirrábica

Agente causante de la infección
Virus ARN lineal de la familia *Rhabdoviridae*, género *Lyssavirus*. Es muy sensible a detergentes catiónicos, alcohol, fenol, éter, ácidos, calor entre 30-50 °C, radiaciones y a la desecación.

Se han descrito siete serotipos. En España han aparecido casos del serotipo 1 y del 6. Ambos virus se neutralizan por los anticuerpos inducidos por las vacunas antirrábicas para humanos, empleados actualmente en países desarrollados, y por los anticuerpos contenidos en los preparados de inmunoglobulina antirrábica (IGR) de origen humano disponibles en el medio sanitario. La vacuna se encuentra sólo en centros autorizados, para los casos de alto riesgo de exposición.

Composición: la vacuna HDCV (vacuna de células diploides humanas), disponible en España, está compuesta por virus rábicos de la cepa *Wistar Pitman Moore* 1503-3M, cultivados en células diploides humanas e inactivados con ß-propiolactona. Contiene neomicina y trazas de albúmina de suero bovino. En seco tiene color blanco crema y al reconstituirse toma color rosado/rojizo.

Eficacia: la vacuna HDCV es muy inmunógena, detectándose títulos elevados de anticuerpos específicos protectores en prácticamente el 100% de los vacunados (tras la administración de la tercera dosis). La inmunidad persiste al menos hasta dos años después de la vacunación.

Indicaciones
La vacuna puede usarse como profilaxis preexposición o postexposición, con indicaciones y pautas distintas:

- Vacunación preexposición: la edad mínima de vacunación es de un año.

  Se administra a personal de laboratorio que trabaja con el virus rábico, a personal de ciertas unidades asistenciales que puedan atender enfermos positivos, veterinarios, cuidadores de animales, trabajadores de zoológicos, viajeros a países con alta endemia (que, independientemente del tiempo de estancia, vayan a realizar actividades especiales como escalada y montañismo) y viajeros, adultos y niños, a áreas enzoóticas de alto riesgo con difícil acceso a servicios médicos.
  - Pauta: tres dosis los días 0, 7 y 21 ó 28. Si se mantiene el riesgo, se recomienda la determinación de anticuerpos neutralizantes cada 6 ó 24 meses (según el caso) y la administración de una dosis de recuerdo si los títulos son < 1 UI/ml (ELISA).

- Vacunación postexposición: se administra cuando se ha producido el contacto con el animal rabioso o sospechoso de serlo. Además, de forma inmediata, se lavará la herida con agua jabonosa a chorro al menos durante cinco minutos y se desinfectará con amonio cuaternario o, en su defecto, alcohol de 70° o povidona yodada al 10%. No se debe suturar la herida. Se debe hacer profilaxis antibiótica y antitetánica. El hecho de estar vacunado previamente no evita que deba administrarse la vacuna.
  - Pauta: en las personas previamente inmunizadas o con nivel de anticuerpos protectores insuficiente: dos dosis los días cero y tres. En los no vacunados, cinco dosis los días 0, 3, 7, 14 y 28 ó 30 e inmunoglobulina específica si procede.

Vía de administración: intramuscular.

Contraindicaciones: las generales de las vacunas, aunque dada la alta mortalidad de la enfermedad, en caso de mordedura por animal de riesgo prevalecerá la indi-

cación de profilaxis sobre los riesgos de las reacciones adversas.

Efectos secundarios: frecuentemente puede producir reacciones locales leves (30-75% de los vacunados) a las 24-48 horas de la administración. Se han descrito reacciones sistémicas (20%) como cefaleas, mialgias, vértigo o náuseas. Rara vez, síndrome de Guillain-Barré, sin secuelas. Las reacciones anafilácticas son excepcionales, así como las reacciones similares a la enfermedad del suero, que pueden deberse a restos de albúmina en las vacunas.

INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas son anticuerpos preformados, por tanto, producen inmunización pasiva y temporal tras su administración.

Se obtienen de la fracción gammaglobulínica del suero de personas (también pueden proceder de animales: inmunoglobulinas heterólogas) que han padecido la infección contra la que actúan y, por tanto, tienen un nivel alto de anticuerpos específicos contra el microorganismo causante de esta infección.

De forma general, hay que tener en cuenta que la administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados (como sarampión, rubéola y varicela) durante un periodo de seis semanas y hasta tres meses, e incluso un año con dosis altas. Por tanto, es necesario espaciar la administración entre la vacunación y la inmunoglobulina por un periodo de tres meses como mínimo.

También es necesario tener en cuenta que, generalmente, los pacientes con riesgo especial han de estar en observación al menos durante una hora después de la administración.

No se produce interferencia entre las vacunas y sus inmunoglobulinas específicas (vacuna antiHB, inmunoglobulina antiHB). Deben administrarse en el mismo acto y en lugares anatómicos diferentes. Tampoco existe interferencia entre las inmunoglobulinas inespecíficas y las vacunas DTPa, DT, Td, dTpa, etc.

En general, no han de administrarse en la misma sesión inmunoglobulinas y vacunas de virus vivos. Excepción a esta regla son las vacunas de fiebre amarilla, tifoidea y polio.

En el caso de la vacuna TV, hay que esperar dos semanas para administrar la inmunoglobulina. En el caso de la VVZ, serán tres semanas.

Ante la administración de una inmunoglobulina polivalente, en caso de ser necesario vacunar de TV o VVZ, se deberá respetar el plazo de tres y cinco meses respectivamente. En caso de inmunoglobulina específica antisarampinosa, los plazos se amplían a cinco y seis meses respectivamente.

A continuación se exponen las principales inmunoglobulinas.

Inmunoglobulinas humanas inespecíficas IM

Inmunoglobulinas administradas a dosis bajas como profilaxis postexposición a agentes virales.

Indicaciones

- Terapia de sustitución para pacientes con inmunodeficiencias primarias.
- Profilaxis de la hepatitis A antes de la exposición en el caso de viajeros que se desplacen a zonas endémicas de hepatitis A o durante dos semanas después del contacto.
- Profilaxis o atenuación del sarampión en personas expuestas previamente en un plazo inferior a una semana, si no se dispone de la inmunoglobulina específica del sarampión.
- Profilaxis de la rubéola en mujeres susceptibles embarazadas dentro de las 72 horas después de la exposición, si no se dispone de la inmunoglobulina específica de la rubéola. Eficacia dudosa.

Se administran por vía intramuscular.

Contraindicaciones

- En caso de trombocitopenia grave o con otros trastornos de la coagulación en los que las inyecciones intramusculares están contraindicadas.
- Cuando se tenga intolerancia a medicamentos que contienen inmunoglobulinas homólogas.
- Hipersensibilidad a cualquier componente del preparado.

Efectos secundarios
Dolor local y sensibilidad en el lugar de la inyección. A veces, pueden aparecer fiebre, erupciones en la piel y escalofríos. Excepcionalmente, se han observado náuseas, vómitos, malestar general, dolor de cabeza, dificultad al respirar, reacciones cardiovasculares (como tensión baja y aumento de la frecuencia cardiaca) y reacciones de tipo alérgico o anafiláctico que pueden llegar a shock.

Los pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulinas suelen presentar una mayor incidencia de efectos secundarios. Es necesario que el paciente permanezca en observación al menos 20 minutos después de la administración del fármaco.

Inmunoglobulina antihepatitis B

Es una inmunoglobulina específica que contiene anticuerpos frente al antígeno de la hepatitis B.

Está indicada en la profilaxis postexposición de la hepatitis B en personas que no hayan sido vacunadas previamente, cuya vacunación sea incompleta o cuyo nivel de anticuerpos sea inferior a 10 mUI/ml. La profilaxis ha de considerarse en circunstancias como:

- Exposición parenteral (pinchazo por aguja) o contacto directo por membrana mucosa (salpicadura accidental) con materiales contaminados como suero o sangre.
- Exposición sexual con una persona positiva Ag HBs.
- Niños menores de 12 meses de edad, si la madre o contacto primario presenta una infección aguda del virus de la hepatitis B.

La inmunización pasiva de personas con riesgo elevado de infección debe simultanearse con la vacunación. Se administra por vía intramuscular. En caso de administración simultánea con la vacuna, se inyectarán en sitios diferentes.

Puede producir como efectos adversos, ocasionalmente, alteraciones locales en el punto de inyección y aumento de la temperatura. Excepcionalmente, alteraciones alérgicas, náuseas, vómitos, taquicardia, hipotensión, sudoración y vértigo.

Inmunoglobulina antirrábica

Se emplea en la profilaxis de la rabia después de un contacto directo y es necesario administrarla simultáneamente con la vacuna antirrábica. No se han de administrar dosis repetidas de la inmunoglobulina una vez que haya comenzado la vacunación.

Se administra por vía intramuscular, inyectando toda la dosis de una sola vez. Si se trata de mordedura reciente, debe ser infiltrada alrededor de la herida la mitad del volumen del vial, el resto se inyecta de una vez, por vía intramuscular, antes de que hayan transcurrido 48 horas de la lesión.

Es necesario limpiar bien la herida con agua y jabón o con solución de hipoclorito sódico. Para la desinfección del material se pueden utilizar soluciones de amonio cuaternario.

Sus efectos adversos más característicos son: fiebre ligera, eritema y reacciones alérgicas, ocasionalmente, con el uso repetido del fármaco.

Inmunoglobulina antitetánica

Inmunoglobulina específica que contiene anticuerpos contra la toxina tetánica. Se detectan concentraciones medibles de anticuerpos a los 20 minutos de la administración, las concentraciones séricas máximas se alcanzan al cabo de 2-3 días y la semivida plasmática en individuos con concentraciones normales es de 3-4 semanas.

Se administra por vía intramuscular en la profilaxis y tratamiento del tétanos clínicamente manifiesto, como profilaxis en personas que han sufrido heridas recientemente y que no han recibido la vacuna en los 10 últimos años, así como en aquellos cuya pauta de vacunación ha sido incompleta o se desconoce.

Sus efectos adversos son: alteraciones locales (dolor y sensibilidad en el punto de inyección que puede paliarse fraccionando el contenido de dosis elevadas y administrándolas en lugares diferentes), escalofríos, fiebre, alteraciones cutáneas. Excepcionalmente, puede producir náuseas, vómitos, disnea, alteraciones cardiovasculares y reacciones alérgicas, incluyendo shock anafiláctico.

RESUMEN

- **El objetivo de la vacunación es producir en el organismo del individuo una respuesta similar a la de la infección natural, pero sin peligro para el sujeto vacunado.**
- **Las vacunas de gérmenes vivos atenuados se componen de microorganismos modificados por diferentes métodos que han perdido su capacidad patógena. Suele ser necesaria una sola dosis.**
- **Las vacunas con gérmenes muertos o inactivados contienen microorganismos o fracciones inmunizantes virales o bacterianas (antígenos de superficie, polisacáridos capsulares, subunidades virales, etc.) que han perdido su poder patógeno. La respuesta inmunitaria es menor que la conseguida con las anteriores y se necesitan varias dosis para alcanzar un nivel adecuado de anticuerpos protectores.**
- **Las vacunas sistemáticas se aplican a la totalidad de la población, por su interés individual y colectivo (p. ej.: calendario de vacunación infantil, vacunación antitetánica). Las vacunas no sistemáticas se aplican según circunstancias individuales o ambientales del paciente, o ante la aparición de un brote epidémico (antirrábica, BCG, etc.).**

RESUMEN (continuación)

- Las vacunas en general son eficaces y seguras; sin embargo, es preciso mantener determinadas precauciones y valorar las posibles contraindicaciones antes de administrarlas. Existen unas contraindicaciones específicas, propias de cada vacuna, y otras generales, que pueden ser absolutas o relativas. Por ello, es fundamental investigar la presencia de las mismas mediante una detallada anamnesis prevacunal.
- Aunque todo el personal sanitario debe implicarse en la tarea de la prevención, es quizás el personal de enfermería el que desempeña el papel principal en todo lo relacionado con la vacunación (administración, mantenimiento de la cadena del frío, etc.). Por tanto, es recomendable que exista un responsable dentro de este colectivo que se encargue de garantizar la calidad de la vacunación en cada centro sanitario (actualización sobre conocimientos en este tema, la cadena de frío, gestión de las vacunas, etc.).
- Las inmunoglobulinas son medicamentos que producen inmunización pasiva tras su administración. Hay que tener en cuenta que su administración puede alterar la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados (como sarampión, rubéola y varicela) durante un periodo de seis semanas y hasta tres meses, e incluso un año con dosis altas. Por tanto, es necesario espaciar la administración de la vacunación y de algunas inmunoglobulinas por un periodo de tres meses como mínimo.
- También es necesario tener en cuenta que, generalmente, los pacientes con riesgo especial tienen que estar en observación al menos durante una hora después de la administración de las inmunoglobulinas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bayas Rodríguez JM, Vilella Morató A. Estrategias de vacunación en adultos: calendarios de vacunaciones. En: De Juanes Pardo JR (ed.) Vacunaciones en el adulto. Guía y recomendaciones. Madrid: Marco Gráfico; 2003. p. 121-34.
- Calendarios oficiales sistemáticos de vacunaciones infantiles. Página web del Ministerio de Sanidad y Consumo. [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008] URL disponible en: http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia.vacunaciones/programa/vacunaciones.htm
- Calendario sistemático de vacunaciones infantiles. Página web de la Asociación Española de Pediatría [En linea] [fecha de acceso 21 marzo 2008]. URL disponible en: http://www.vacunasaep.org/profesionales/calendarioaep.htm
- Calendario oficial sistemático de vacunaciones infantiles. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana. [En línea] [fecha de acceso: 21 de marzo de 2008] URL disponible en: http://www.sp.san.gva.es/rvn/calendario.htm
- Calendarios Vacunales. Curso de actualización y formación continuada on-line en vacunología. Las vacunas y la sociedad del siglo XXI. 3ª ed. Valencia: Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana. CECOVA; 2007.
- Fichas técnicas de las vacunas [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008]. URL disponible en: https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm
- Flores García MD, Batalla Martínez C. Inmunizaciones. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Atención Primaria: conceptos, organización y práctica clínica. Vol. I. 4ª ed. Madrid: Harcourt; 1999.
- Guía práctica de vacunaciones para enfermería. [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008]. URL disponible en: http://www.vacunas.net/guia2003.htm
- Picazo JJ. Guía Práctica de vacunaciones. Centro de Estudios Ciencias de la Salud. Castilla-La Mancha. [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008]. URL disponible en: http://www.vacunas.net/guia2002.htm
- Sáenz González MC (ed.) Bases generales para la prevención y control de las enfermedades transmisibles. Características generales de las vacunas. Prácticas de inmunización. Vacunas combinadas. En: Piédrola Gil G. Medicina Preventiva y Salud Pública. 10ª ed. Barcelona: Masson; 2001.
- Sáenz González MC (ed.) Calendarios vacunales (enfermedades sometidas a inmunoprevención). Medicina preventiva y salud pública. 10ª ed. Barcelona: Masson; 2001.
- Salleras Sanmartí LL. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adulto y recomendaciones de vacunación para los adultos que presentan determinadas afecciones médicas, exposiciones, conductas de riesgo y situaciones especiales. Vacunas 2006; 7(1).
- Vademécum de vacunas [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008]. URL disponible en: http://www.vacunas.org
- Vademécum internacional. 43ª ed. Madrid: Medicom; 2006.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

37 Antibióticos

Piedad Pradillo García

Objetivos

- Conocer los aspectos farmacológicos generales de los distintos grupos de antibióticos: espectro antibacteriano, mecanismo de acción, efectos secundarios, etc.
- Identificar los principales fármacos de cada uno de los grupos de antibióticos.
- Saber y detectar las reacciones adversas específicas de estos fármacos.
- Administrar correctamente los diferentes fármacos e informar sobre la importancia de su administración a la dosis correcta y en los intervalos de tiempo adecuados.
- Identificar todos los factores implicados en la aparición de resistencia a antibióticos para poder disminuir la incidencia de ésta y educar a la población sobre el correcto uso de estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas han sido y siguen siendo uno de los problemas terapéuticos más importantes en la historia de la humanidad. La terapia antiinfecciosa se inició en los años treinta del siglo XX con el descubrimiento por Domagk de la primera sulfamida. Gracias al hallazgo de los quimioterápicos antiinfecciosos (como las sulfamidas) y de los antibióticos, la expectativa de vida de las poblaciones se ha ido incrementado notablemente.

La era de los antibióticos comenzó con el descubrimiento en 1928, por Fleming, de la penicilina, producida por un hongo del género Penicillium. Pero tuvo que pasar más de una década hasta que Chain y Florey lograran purificar la penicilina, describieran sus propiedades fisicoquímicas, su actividad y potencia antibacteriana. Posteriormente, en 1944, Waksman descubre otro antibiótico, la estreptomicina, con lo que comienza la llamada época dorada de la antibioterapia.

A diferencia de otros muchos fármacos (antihipertensivos, antiasmáticos, antipsicóticos, etc.) que sólo actúan sobre los síntomas de las distintas patologías en las que se administran, los antibióticos destruyen el origen de la enfermedad (las bacterias responsables de la infección), luego son fármacos que, tras administrarse durante un periodo adecuado de tiempo, curan. No obstante, es necesario resaltar que la batalla contra las bacterias no está ganada, ya que cada vez son más las que se hacen resistentes al tratamiento con antibióticos.

GENERALIDADES Y PRINCIPIOS DE USO

Aunque literalmente la palabra antibiótico significa "antagonista de la vida", desde el punto de vista farmacológico los antibióticos son sustancias producidas por seres vivos, como, por ejemplo, algunos hongos (antibióticos naturales), o modificadas artificialmente a partir de las anteriores (antibióticos semisintéticos) capaces de destruir o impedir el desarrollo y reproducción de bacterias. Por tanto, los antibióticos pueden tener acción bactericida, cuando son capaces de provocar la destrucción de bacterias (penicilinas, cefalosporinas, etc.), o bacteriostática, si impiden el desarrollo y el crecimiento bacteriano (tetraciclinas, cloranfenicol, etc.) (Ver Tabla 1).

No obstante, la dosis puede influir en el tipo acción así, por ejemplo, un antibiótico con acción predominante bacteriostática se puede comportar como bactericida a dosis altas.

Aunque la mayor parte de los antibióticos se emplean para tratar infecciones de etiología bacteriana, algunos son efectivos frente a infecciones producidas por otros tipos de microorganismos como hongos y también algunos de ellos presentan actividad antineoplásica.

El espectro de un antibiótico es el conjunto de agentes microbianos que se ven afectados por él, por tanto, los antibióticos tienen un espectro de actividad determinado por los distintos grupos o especies de bacterias sobre las que actúan. Así, los antibióticos de amplio espectro actúan sobre un gran número de bacterias, mientras que los de espectro reducido sólo son efectivos frente a infecciones producidas por un pequeño número de éstas.

Para administrar correctamente antibióticos es preciso tener la sospecha o la confirmación de que existe infección de origen bacteriano. En determinados casos puede ser necesario identificar la bacteria, en otros casos, como, por ejemplo, infecciones leves, conviene establecer de forma aproximada un diagnóstico de identificación. La identificación bacteriana es indispensable para tratar infecciones graves tales como: endocarditis bacteriana, meningitis, meningoencefalitis, pielonefritis, infecciones intraabdominales, etc.

Tabla 1. Clasificación de antibióticos en función del tipo de acción

ANTIBIÓTICOS BACTERICIDAS	ANTIBIÓTICOS BACTERIOSTÁTICOS
ß-lactámicos	Rifamicinas
Aminoglucósidos	Tetraciclinas
Glucopeptídicos	Macrólidos y lincosánidos
Polipeptídicos	Cloranfenicol y análogos

Conocer la bacteria causante de la infección permite administrar un antibiótico de espectro reducido, lo más específico posible y preferentemente de acción bactericida para esta bacteria. Cuando se desconoce la bacteria que origina la infección, el antibiótico se selecciona en función de la gravedad de la infección, los resultados de la tinción de Gram y el conocimiento del germen que produce ese tipo de infección con más frecuencia (Ver Tabla 2).

Si se considera adecuado administrar asociaciones de antibióticos, es conveniente elegir estos con efectos secundarios distintos, ya que si no es así se puede potenciar la toxicidad (p. ej.: no es recomendable asociar antibióticos nefrotóxicos). Las asociaciones tienen la ventaja de prevenir la aparición de resistencias y reducir la toxicidad, y están indicadas, por ejemplo, en infecciones graves y mixtas.

Para administrar correctamente los antibióticos es importante tener en cuenta factores como:

- La administración de la dosis correcta en los intervalos de tiempo adecuados.
- Los relacionados con el paciente como la edad, la función renal y hepática, los antecedentes de alergia, etc.
- Si se puede elegir, administrar el antibiótico menos tóxico y elegir la vía parenteral si la infección es grave. En estas infecciones la vía intravenosa permite administrar volúmenes elevados cuando son necesarios

Tabla 2. Relación entre distintos microorganismos y patología

MICROORGANISMO	PATOLOGÍA
Bacterias	
Cocos Gram+:	
Staphylococcus aureus	• Infecciones de la piel y heridas, impétigo, osteomielitis, endocarditis, sepsis
Streptococcus pneumonia (neumococo)	• Neumonía, meningitis
Streptococcus faecalis	• Infecciones urinarias, endocarditis
Streptococcus pyogenes	• Amigdalitis, erisipela, escarlatina, impétigo
Bacilos Gram+:	
Mycobacterium tuberculosis	• Tuberculosis
Mycobacterium leprae	• Lepra
Listeria monocytogenes	• Listeriosis
Clostridium tetani	• Tétanos
Clostridium difficile	• Colitis pseudomembranosa
Clostridium perfringens	• Gangrena gaseosa
Cocos Gram–:	
Neisseria gonorrhoeae (gonococo)	• Gonorrea
Neisseria meningitidis (meningococo)	• Meningitis, sepsis
Bacilos Gram–:	
Haemophilus influenzae	• Faringitis, infecciones del oído medio, infecciones respiratorias
Pseudomonas aeruginosa	• Neumonía, meningitis, infecciones urinarias, sepsis
Legionella pneumophila	• Neumonía
Brucella	• Brucelosis
Bacteroides fragilis	• Sepsis, peritonitis
Proteus	• Infecciones urinarias, neumonía
Escherichia coli	• Infecciones urinarias, diarrea
Klebsiella pneumoniae	• Infecciones urinarias, neumonía
Salmonella typhi	• Fiebre tífica o paratífica
Bordetella pertussis	• Tos ferina
Campylobacter jejuni	• Diarrea
Francisella tularensis	• Tularemia
Yersinia enterocolítica	• Enterocolitis
Vibrio cholerae	• Cólera
Otros	
Espiroquetas:	
Leptospira interrogans	• Leptospirosis
Treponema pallidum	• Sífilis
Rickettsias	• Tifus endémico, tifus epidémico, fiebre Q
Chlamydia trachomatis	• Tracoma
Mycoplasma pneumoniae	• Neumonía

para solubilizar las dosis altas de antibiótico y controlar el ritmo de infusión reduciendo así el riesgo de algunos efectos adversos.

- La duración del tratamiento tiene que ser la adecuada debiendo continuar con la administración del antibiótico varios días después de que haya remitido la sintomatología. En la duración del tratamiento influyen la localización del agente patógeno y factores del huésped.

Por último, en la Tabla 3 aparece de forma resumida el tratamiento farmacológico con antibióticos y quimioterápicos de algunas infecciones.

Tabla 3. Tratamientos antiinfecciosos orientativos y regímenes profilácticos

INFECCIÓN RESPIRATORIA Y OTORRINOLARINGOLÓGICAS	TRATAMIENTO
Bronquitis	• **Penicilina de amplio espectro:** amoxicilina • **Asociación de penicilina con inhibidor de ß-lactamasa:** amoxicilina/ácido clavulánico • **Cefalosporinas** (cefaclor, cefuroxima axetilo, etc.) • **Macrólidos** (claritromicina) • **Tetraciclinas** (doxiciclina) • **Trimetoprim/sulfametoxazol**
Neumonía en adultos Sin complicaciones respiratorias	• **Bencilpenicilina** • **Penicilina de amplio espectro** • **Amoxicilina/ácido clavulánico o cefalosporina:** si existe posibilidad de infección por *Staphylococcus aureus*. • **Cefalosporinas** • **Macrólidos:** si se sospecha infección por *Legionella*, *Mycoplasma* o *Clamydia*, administrar preferentemente eritromicina o claritromicina • **Vancomicina:** en neumonías estafilocócicas bien diagnosticadas
Neumonía en adultos Con enfermedad respiratoria preexistente o alcoholismo	• **Penicilina de amplio espectro con inhibidor de ß-lactamasa** • **Cefalosporinas** • **Eritromicina** • **Imipenem-cilastatina** • **Trimetoprim/sulfametoxazol**
Faringitis Estreptocócica o por *Corynebacterium diphteriae*	• **Bencilpenicilina** • **Cefalosporinas** • **Macrólidos** Inyección intramuscular única de bencilpenicilina-benzatina o bien tratamiento oral durante 10 días con fenoximetilpenicilina, cefadroxilo o un macrólido En infecciones por *Corynebacterium diphteriae*, administrar también antitoxina diftérica
Amigdalitis	Como en faringitis
Otitis media	• **Penicilina de amplio espectro:** amoxicilina • **Amoxicilina/ácido clavulánico** • **Cefalosporina oral** • **Eritromicina** • **Trimetoprim/sulfametoxazol**
Sinusitis	• **Penicilina de amplio espectro:** amoxicilina • **Macrólidos:** eritromicina, claritromicina, azitromicina • **Cefalosporinas:** cefaclor, cefuroxima axetilo, cefprozilo, etc. • **Trimetoprim/sulfametoxazol**
INFECCIONES DIGESTIVAS	**TRATAMIENTO**
Gastroenteritis aguda	• **Penicilinas de amplio espectro** • **Tetraciclinas** • **Trimetoprim/sulfametoxazol**

Tabla 3. Tratamientos antiinfecciosos orientativos y regímenes profilácticos (continuación)

Infecciones biliares	• **Penicilina de amplio espectro** • **Cefalosporinas:** cefoxitina, cefoperazona • **Aminoglucósidos** • **Imipenem-cilastatina** En infecciones graves asociar ampicilina o cefalosporina con aminoglucósidos o bien imipenem. En pacientes alérgicos a penicilinas pueden administrarse tetraciclinas
INFECCIONES GENITOURINARIAS	**TRATAMIENTO**
Pielonefritis aguda	• **Trimetoprim/sulfametoxazol** • **Cefpodoxima proxetilo** • **Fluoroquinolonas** • **Aminoglucósidos** • **Amoxicilina** • **Ampicilina** • **Aztreonam** • **Imipenem-cilastatina**
Cistitis aguda	• **Penicilina de amplio espectro** • **Trimetoprim/sulfametoxazol** • **Trimetoprim** • **Cefalosporinas:** cefpodoxima axetilo • **Sulfamidas** • **Tetraciclinas** • **Quinolonas**
Sífilis	• **Bencilpenicilina-benzatina** • **Tetraciclinas** o **eritromicina** en alérgicos a penicilina • **Eritromicina** es la alternativa apropiada en embarazadas y niños menores de 8 años que sean alérgicos a penicilina
Gonorrea	• **Bencilpenicilina-procaína** • **Penicilina de amplio espectro:** ampicilina o amoxicilina • **Ceftriaxona** • **Espectinomicina** • **Cefuroxima, cefoxitina, cefotaxima** • **Trimetoprim/sulfametoxazol** • **Fluoroquinolonas**
INFECCIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	**TRATAMIENTO**
Meningitis Menores de un mes	• **Ampicilina + aminoglucósido** (gentamicina o tobramicina) • **Ampicilina + cefalosporina activa frente a Gram–** (cefotaxima o ceftriaxona)
Meningitis De un mes a seis años	• **Ampicilina/cloranfenicol** • **Cefotaxima** • **Ceftriaxona** • **Ceftazidima** • **Cefuroxima** **Ampicilina con cloranfenicol** es la terapia recomendada, pero en España la resistencia al cloranfenicol es alta. Usar mejor **cefotaxima** o **ceftriaxona** La administración de **dexametasona** puede reducir la incidencia de secuelas neurológicas sin interferir con el tratamiento antibiótico
Meningitis Adultos y mayores de seis años	· **Bencilpenicilina** · **Cefalosporinas** (cefotaxima o ceftriaxona) El tratamiento estándar es la bencilpenicilina por vía intravenosa a altas dosis o cefalosporinas. En mayores de 60 años, alcohólicos, pacientes con traumatismo craneal o espinal y, en general, en casos con probabilidad de meningitis por gramnegativos: cefotaxima, ceftriaxona o ceftazidima + aminoglucósido como primer tratamiento.

Tabla 3. Tratamientos antiinfecciosos orientativos y regímenes profilácticos (continuación)

INFECCIÓNES DERMATOLÓGICAS	TRATAMIENTO
Impétigo	• **Penicilina resistente a penicilinasa** • **Amoxicilina/ácido clavulánico** • **Cefalosporina contra grampositivos** (cefalexina, cefazolina, etc.) • **Eritromicina** • **Clindamicina**
Quemaduras infectadas	• **Impenem-cilastatina** • **Aminoglucósido asociado** a uno de los siguientes: – **Penicilina resistente a penicilinasa** – **Cefalosporinas** – **Penicilina antipseudomonas**
Úlceras de decúbito infectadas	• **Aminoglucósido** asociado a uno de los siguientes: – **Clindamicina** – **Cloranfenicol** – **Metronidazol** – **Cefoxitina** – **Piperacilina**
INFECCIONES OSTEOARTICULARES	**TRATAMIENTO**
Osteomielitis Menores de tres meses	• **Penicilina resistente a penicilinasa + cefalosporina de 3ª generación o más aminoglucósido**
Osteomielitis Mayores de cinco años y adultos	• **Penicilina resistente a penicilinasa** • **Cefalosporina activa contra grampositivos** • **Fluoroquinolonas**
Osteomielitis Postoperatoria o postraumática	• **Ciprofloxacina** • **Imipenem-cilastatina** • **Vancomicina + cefalosporina**
Artritis séptica Menores de dos meses	• **Penicilina resistente a penicilinasa + cefotaxima, ceftriaxona o ceftazidima** • **Aminoglucósido + penicilina resistente a penicilinasa** • **Aminoglucósido + cefazolina**
Artritis séptica De dos meses a cuatro años	• **Cefuroxima + penicilina resistente a penicilinasa o más vancomicina** • **Cloranfenicol + penicilina de amplio espectro, o bien penicilina resistente a penicilinasa** • **Cefotaxima** • **Ceftriaxona**
Artritis séptica Mayores de cuatro años	• **Penicilina resistente a penicilinasa** • **Cefalosporina activa frente a grampositivos (cefazolina, etc.)** • **Clindamicina** • **Vancomicina**
OTRAS INFECCIONES	**TRATAMIENTO**
Absceso hepático	• **Aminoglucósido + penicilina de amplio espectro** • **Aminoglucósido + clindamicina** • **Imipenem-cilastatina** La asociación **aminoglucósido + penicilina de amplio espectro + metronidazol** cubre mejor la infección por anaerobios
Endocarditis	• **Bencilpenicilina + aminoglucósido** • **Vancomicina + aminoglucósido** • **Vancomicina + aminoglucósido + rifampicina**
Gangrena gaseosa	• **Bencilpenicilina** • **Cloranfenicol** • **Tetraciclinas** • **Clindamicina** • **Metronidazol**

Tabla 3. Tratamientos antiinfecciosos orientativos y regímenes profilácticos (continuación)

Tétanos	• **Bencilpenicilina** • **Tetraciclinas** Administrar también inmunoglobulina antitetánica
Brucelosis	• **Rifampicina** • **Tetraciclinas** • **Cloranfenicol** • **Trimetoprim/sulfametoxazol**
Septicemia	• **Imipenem o meropenem** • **Piperacilina/tazobactam + aminoglucósido** • **Ceftriaxona + aminoglucósido**
OTRAS INFECCIONES	**TRATAMIENTO**
Tos ferina	• **Eritromicina** • **Tetraciclinas** • **Trimetoprim/sulfametoxazol**
Tuberculosis Régimen de seis meses	• **Inicial: rifampicina + isoniazida + pirazinamida o rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol** (durante dos meses) • **Seguimiento: rifampicina + isoniazida** (durante cuatro meses) La isoniazida es un quimioterápico antiinfeccioso muy buen antituberculoso. Sus efectos adversos más característicos son alteraciones hepáticas y neuritis periférica, que se puede prevenir administrando simultáneamente piridoxina. La introducción del antituberculoso pirazinamida ha permitido reducir los tratamientos a seis meses. Puede producir como efecto adverso hepatotoxicidad. El etambutol puede producir como efecto secundario alteraciones visuales.
Tuberculosis Régimen de nueve meses	• **Rifampicina + isoniazida** (se puede añadir etambutol en caso de duda sobre susceptibilidad)
Tuberculosis Régimen de 12 meses	• **Inicial: isoniazida + rifampicina** (durante cinco meses) • **Seguimiento: isoniazida + etambutol** (hasta los 12 meses)
REGÍMENES PROFILÁCTICOS	**TRATAMIENTO**
Meningitis	• **Rifampicina** (de elección) • **Sulfamidas**
Infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b	• **Rifampicina**
Tuberculosis	• **Isoniazida** (asociar con piridoxina) (durante 6-12 meses)
Leptospirosis	• **Doxiciclina**
Otitis media recurrente en niños	• **Amoxicilina** • **Trimetoprim/sulfametoxazol**
Fiebre reumática recurrente	• **Bencilpenicilina benzatina** • **Fenoximetilpenicilina**
Endocarditis bacteriana	• **Amoxicilina** • **Eritromicina** • **Ampicilina** • **Gentamicina** • **Vancomicina** • **Clindamicin**

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

El conocimiento del mecanismo de acción es de gran importancia para la correcta selección del antibiótico a administrar, para establecer asociaciones racionales de los mismos y para disminuir el riesgo de aparición de resistencias bacterianas.

Los antibióticos pueden actuar por distintos mecanismos:

- Inhibiendo la síntesis y reparación de la pared bacteriana mediante la interrupción en distintas etapas del proceso de síntesis y unión de peptidoglicanos que forman parte de la pared bacteriana y del cual carecen las células de nuestro organismo. Así actúan los antibióticos ß-lactámicos como las penicilinas y las cefalosporinas.
- Alterando la permeabilidad de la membrana bacteriana, lo que permite la salida de aminoácidos intracelulares, purinas, pirimidinas y otras moléculas fundamentales para la vida de la bacteria. A diferencia de algunos antibióticos que actúan a nivel de la pared, los que modifican la permeabilidad de la membrana bacteriana ejercen sus efectos independientemente de que el microorganismo esté o no creciendo. Suelen carecer de especificidad (afectan a membranas de procariotas y de organismos superiores), por lo que pueden resultar más o menos tóxicos y, en general, han encontrado escasa aplicación clínica. De esta forma, actúan los antibióticos polipeptídicos.
- Inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas. Esta inhibición se suele producir a nivel del ribosoma 70S, formado por dos subunidades (30S y 50S). El antibiótico se fija a una de estas subunidades alterando la síntesis proteica. Así actúan el cloranfenicol y las tetraciclinas.
- Inhibiendo la síntesis de los ácidos nucleicos bacterianos. Así actúa, por ejemplo, el antibiótico rifampicina bloqueando la síntesis del ácido ribonucleico (ARN).

En realidad, todos son mecanismos de inhibición de sistemas enzimáticos bacterianos y, de forma general, los dos primeros se asocian a acción bactericida y los dos últimos a acción bacteriostática.

RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia bacteriana es la incapacidad de un antibiótico para actuar contra una bacteria. Esta resistencia puede ser natural, es decir, cuando la bacteria es por naturaleza insensible a un antibiótico (p. ej.: el *Mycobacterium tuberculosis* es resistente de forma natural a las penicilinas), o adquirida, originada como mecanismo de defensa de la bacteria frente a un antibiótico al que previamente era sensible. Así, en los años cuarenta del siglo pasado todas las cepas de *Staphylococcus aureus* eran sensibles a la bencilpenicilina, pero actualmente, a causa de la producción de ß-lactamasas bacterianas, prácticamente todas las cepas de la bacteria son resistentes a este fármaco. Esta situación fue inicialmente contrarrestada con la síntesis de meticilina (penicilina semisintética resistente a ß-lactamasas). No obstante, a partir de la década de los ochenta comenzaron a aparecer cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (meticilin-resistentes) sobre las cuales no es eficaz ningún antibiótico ß-lactámico.

La resistencia adquirida se puede producir por mutación o por transmisión de factores de resistencia de unas bacterias a otras, y suele ser el resultado del uso inadecuado y el abuso de antibióticos, de la administración de dosis insuficientes o a intervalos prolongados de tiempo, y de los tratamientos de corta duración.

Las bacterias pueden desarrollar resistencia por distintos mecanismos:

- Alterando la permeabilidad de su membrana para impedir la entrada del antibiótico.
- Produciendo enzimas capaces de destruir el antibiótico como, por ejemplo, ß-lactamasas que inactivan las penicilinas.
- Utilizando rutas metabólicas distintas a las interrumpidas por el antibiótico.
- Sintetizando sustancias capaces de neutralizar al antibiótico.
- Sobreproduciendo la enzima bloqueada por el antibiótico para mantener la ruta metabólica interrumpida funcionando.

Una misma bacteria puede desarrollar resistencia por distintos mecanismos y transmitirla a sus descendientes y a otras bacterias. También puede ocurrir que una bacteria al hacerse resistente a un tipo de antibiótico se haga resistente a otros, sobre todo si tienen una estructura química semejante, originando la llamada resistencia cruzada.

El aumento de la resistencia a los antibióticos es un grave problema sanitario que puede originar la aparición, de nuevo, de enfermedades infecciosas que se suponían controladas. Por tanto, es muy importante evitar aquellos factores que puedan facilitar la aparición de resistencia bacteriana a antibióticos como:

- La administración de dosis infraterapéuticas.
- Los intervalos de tiempo largos entre dosis.
- La prescripción inadecuada (p. ej.: en infecciones víricas).
- Duración del tratamiento excesivamente corta o muy larga.
- El abuso de antibióticos de amplio espectro.
- La automedicación.
- La desinformación del usuario.
- El abuso de antibióticos en veterinaria, que pueden llegar al hombre a dosis bajas con los alimentos.

ANTIBIÓTICOS ß-LACTÁMICOS

Son un grupo amplio, importante y muy utilizado de antibióticos. Fueron los primeros en descubrirse y se caracterizan por poseer en su estructura química un mismo núcleo: el anillo ß-lactámico.

A dosis adecuadas, tienen acción bactericida y actúan alterando la síntesis y reparación de la pared que protege a la bacteria del medio externo mediante la inhibición de enzimas que intervienen en la síntesis de componentes de la pared, esencialmente la del peptidoglicano. Como resultado se forma una pared defectuosa que no puede mantener el equilibrio osmótico, lo que provoca la entrada de agua al interior de la bacteria y la muerte de ésta. Por tanto, son más efectivos frente a bacterias que estén en fase de desarrollo o reproducción.

Por otro lado, y como es lógico, los antibióticos ß-lactámicos no son efectivos frente a infecciones producidas por microorganismos que carecen de pared como los micoplasmas.

El principal mecanismo de aparición de resistencias consiste en la inactivación del antibiótico por enzimas bacterianas, como las ß-lactamasas o penicilinasas, que rompen el anillo ß-lactámico. Esta resistencia puede ser inducida por los propios antibióticos. Muchas bacterias como, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae*, producen ß-lactamasas capaces de inactivar los antibióticos ß-lactámicos.

Existen dos grupos fundamentales de antibióticos ß-lactámicos: penicilinas y cefalosporinas. No obstante, al final del apartado se describen de forma general otros antibióticos que se pueden incluir dentro de este grupo.

Penicilinas

Son antibióticos muy utilizados, efectivos, poco tóxicos y, como el resto de los ß-lactámicos, con acción bactericida.

Desde el punto de vista químico, las penicilinas constan de dos porciones: el ácido 6-aminopenicilánico (formado por dos anillos, uno de ellos ß-lactámico) y una cadena lateral unida al anillo ß-lactámico.

Se administran por vía oral, intramuscular e intravenosa y, generalmente, se eliminan por vía renal, a veces de forma inalterada sin haber sufrido metabolismo.

Su principal efecto adverso, además del más frecuente (aproximadamente, el 5% de la población es susceptible de experimentarlo), son las reacciones alérgicas, que pueden aparecer a cualquier dosis. Éstas acostumbran a ser mayores al recibir la segunda dosis, pueden aparecer sin exposición previa a la penicilina y suelen ser menores por vía oral que por vía parenteral. En pacientes con antecedentes de alergia, es conveniente efectuar una prueba cutánea con penicilina antes de administrar el antibiótico.

También pueden producir otros efectos secundarios como alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, más frecuentes con penicilinas de amplio espectro administradas por vía oral), irritación y dolor en el punto de inyección (cuando se administran por vía intramuscular), y tromboflebitis (administradas a concentraciones altas por vía intravenosa).

Clasificación

Penicilinas de espectro reducido hacia bacterias grampositivas

Son las penicilinas clásicas, efectivas en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias Gram+ no productoras de penicilinasa y algunas Gram– como *Neisseria*.

Bencilpenicilina o penicilina G

Fue el primer antibiótico que se utilizó. Se administra por vía intramuscular o intravenosa, ya que por vía oral se inactiva en el medio ácido del estómago.

En la mayoría de los tejidos, las concentraciones que alcanza el fármaco después de su administración son semejantes a las del plasma, pero en el SNC aparecen niveles más bajos. No obstante, si hay inflamación de las meninges los niveles de bencilpenicilina en el líquido cefalorraquídeo son altos pudiéndose administrar en el tratamiento de la meningitis producida por bacterias sensibles a la penicilina.

Es activa frente a la mayoría de los cocos aeróbicos, Gram+ y Gram–, frente a algunos bacilos Gram+, aeróbicos y anaeróbicos, y frente a la mayoría de las espiroquetas. Por tanto, está indicada en infecciones producidas por gérmenes sensibles como meningitis, pleuritis y neumonía producida por neumococos; amigdalitis, faringitis, otitis media, sinusitis aguda, escarlatina, neumonía, absceso pulmonar, septicemia y endocarditis por estreptococos; bronconeumonía, osteomielitis, septicemia, absceso pulmonar, enterocolitis aguda y meningitis producidas por estafilococos no productores de penicilinasa; gonorrea y sus complicaciones genitourinarias originadas por gonococos; meningitis meningocócica, gangrena gaseosa, difteria, tétanos y sífilis.

La dosis más usual es de 1-5 millones de UI/2-6 horas. Administrada por vía intramuscular tiene una semivida muy corta (se absorbe y se elimina por vía renal rápidamente). Para que la absorción sea más lenta se puede administrar asociada a benzatina o procaína. La bencilpenicilina-benzatina y la bencilpenicilinaprocaína forman un depósito tisular desde donde se va liberando lentamente bencilpenicilina, lo que alarga considerablemente el tiempo de niveles plasmáticos terapéuticos. La administración de estas asociaciones produce frecuentemente dolor en el punto de inyección.

Fenoximetilpenicilina o penicilina V

Tiene un espectro bacteriano semejante a la penicilina G, aunque es menos potente, además, tiene la ventaja de ser ácido resistente (no se inactiva en el medio ácido del estómago) por lo que se puede administrar por vía oral. La dosis más usual es de 500 mg/6 horas.

Penicilinas resistentes a penicilinasa

Cloxacilina
Es el prototipo del grupo, tiene un espectro reducido hacia bacterias Gram+ y no se inactiva por penicilinasas producidas por estafilococos.

Se emplea fundamentalmente en infecciones producidas por estreptococos y estafilococos resistentes a las penicilinas convencionales.

Se puede administrar por vía oral, intramuscular e intravenosa; la dosis usual se sitúa entre 0,5-1 g/4-6 h.

Penicilinas de amplio espectro

En este grupo se encuentran la amoxicilina, la ampicilina, la bacampicilina, la metampicilina, la pivampicilina, la piperacilina y la ticarcilina. Estas dos últimas también se podrían encuadrar dentro de un grupo denominado penicilinas antipseudomonas.

Son efectivas frente a infecciones producidas por bacterias Gram+ y Gram–, aunque *Pseudomonas aeruginosa* es resistente. Son sensibles a penicilinasas.

Amoxicilina: es, probablemente, el mejor antibiótico del grupo, se administra por vía oral, intramuscular e intravenosa. La dosis más usual es de 0,5-1 g /6-8 h.

Ampicilina: fue la primera penicilina de amplio espectro comercializada y tiene el inconveniente de gozar de una absorción oral baja. Se administra por vía intramuscular, intravenosa y oral, la dosis mas usual es de 0,5-1 g/6 h.

Bacampicilina, metampicilina y pivampicilina: son ésteres de la ampicilina que se transforman en el sistema digestivo en ampicilina. Tienen una mejor absorción oral.

Piperacilina: es menos efectiva que las anteriores frente a infecciones producidas por bacterias Gram+, pero mucho más efectiva frente a *Pseudomonas aeruginosa, serratia* o *klebsiella.* Sólo se administra por vía intramuscular e intravenosa, la dosis mas usual es de 4 g/6 h. La asociación de piperacilina con tazobactam (inhibidor de ß-lactamasa) le proporciona a la piperacilina un mayor espectro pero no más efectividad frente a pseudomonas.

Ticarcilina: es activa en infecciones producidas por bacterias Gram–, frente a pseudomonas aeruginosa es menos efectiva que piperacilina, no obstante es efectiva a dosis altas, en casos graves se administra asociada a antibióticos aminoglucósidos. La acción frente a infecciones producidas por bacterias Gram+ es muy inferior. Se suele reservar para tratar infecciones graves producidas por bacterias Gram–, como endocarditis y neumonías producidas por pseudomonas aeruginosa. Se administra por vía intramuscular e intravenosa, a una dosis de 1-4 g/4-6 h.

Asociaciones de penicilinas con inhibidores de ß-lactamasas

Los inhibidores de ß-lactamasas son sustancias farmacológicas con estructura química parecida a los antibióticos ß-lactámicos capaces de interaccionar con la enzima ß-lactamasa e inactivarla irreversiblemente.

Al asociarse con antibióticos ß-lactámicos impiden la acción de la enzima y como resultado se produce un aumento del espectro del antibiótico al incluir las cepas bacterianas productoras de ß-lactamasas.

No obstante, estos inhibidores no son capaces de inactivar todos los tipos de ß-lactamasas, por ejemplo, no inhiben las producidas por bacterias como *Serratia, Enterobacter* y algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

Los principales inhibidores de ß-lactamasas son el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam. El primero se administra asociado a penicilinas como la amoxicilina, generalmente en antibioterapia oral. Los dos últimos tienen una absorción oral baja, por lo que se suelen administrar por vía parenteral asociados a penicilinas como la ampicilina y la piperacilina.

La asociación de amoxicilina con ácido clavulánico es especialmente útil en infecciones del tracto respiratorio, otitis y sinusitis causadas por bacterias como *Haemophilus influenzae*.

Los efectos secundarios de estas asociaciones son semejantes a las de los antibióticos ß-lactámicos, siendo en general bien tolerados, aunque las alteraciones gastrointestinales, como la diarrea, suelen tener mayor incidencia.

Cefalosporinas

Es un numeroso grupo de antibióticos ß-lactámicos con la misma estructura química que las penicilinas, igual mecanismo de acción y efecto bactericida.

Su origen se encuentra en especies del hongo *Cephalosporium* y su núcleo activo es el ácido 7-aminocefalosporánico, cuya estructura química es similar a la del ácido 6-aminopenicilánico de las penicilinas.

No suelen ser antibióticos de primera elección, se administran cuando otros antibióticos han sido ineficaces o en infecciones graves y generalmente son más resistentes a las ß-lactamasas y tienen mayores efectos adversos que las penicilinas. Son muy empleados en el medio hospitalario.

Como efectos secundarios pueden producir reacciones de hipersensibilidad o alergia (cruzada con penicilinas), alteraciones gastrointestinales, especialmente diarrea cuando se administran por vía oral, dolor en el punto de inyección cuando se administran por vía intramuscular y flebitis en administración intravenosa.

Además, algunas cefalosporinas, como la cefalotina, pueden producir nefrotoxicidad (necrosis tubular). El riesgo de aparición de este efecto adverso aumenta si se administran asociadas a otros antibióticos potencialmente nefrotóxicos como los aminoglucósidos. También, aunque raramente, algunas de ellas pueden producir alteraciones hemáticas.

Clasificación

Las cefalosporinas se pueden clasificar en función de su aparición cronológica (en generaciones) o en función de la acción preferente sobre determinados grupos de bacterias. La primera clasificación conduce a la aparición de subgrupos con características poco homogéneas, por lo que será resumida al final del apartado, describiendo más ampliamente a continuación el segundo tipo.

Clasificación de cefalosporinas en función de la acción preferente

Cefalosporinas orales de acción preferente en infecciones producidas por bacterias Gram+

Son muy efectivas en infecciones producidas por bacterias Gram+ y en menor medida frente a las producidas por Gram–. *Neisseria* es especialmente sensible.

- Cefalexina: es el antibiótico más antiguo del grupo. Dosis usual de 250-500 mg/6 h.
- Cefaclor: dosis usual de 250-500 mg/8 h.
- Cefadroxilo: es el de mayor vida media del grupo, lo que permite su administración en dos tomas al día. Dosis usual de 500 mg/12 h.
- Cefradina**:** dosis usual de 250-500 mg/6 h.

Cefalosporinas inyectables de acción preferente en infecciones producidas por bacterias Gram+

Se administran por vía intramuscular e intravenosa y son más efectivas que las orales frente a infecciones producidas por bacterias Gram–.

La cefapirina y la cefalotina presentan algunos efectos adversos generales de forma más acusada (dolor en el punto de punción intramuscular y tromboflebitis en administración intravenosa).

- Cefapirina: Dosis de 0,5-2 g/4-6 h.
- Cefalotina: puede producir nefrotoxicidad. Se administra a dosis de 1-2 g/6 h.
- Cefazolina: alcanza niveles en sangre superiores a las anteriores, además es menos irritante local y nefrotóxica. Se administra a dosis de 0,5-2 g/6-8 h.

Cefalosporinas orales de acción preferente frente a infecciones producidas por bacterias Gram–

Algunas de ellas también actúan sobre bacterias Gram+, pero su acción fundamental la ejercen sobre las Gram–, no obstante, suelen ser poco activas frente a *Pseudomonas* y *Proteus.*

- Cefixima: tiene la ventaja de poder administrarse en una toma al día. La dosis usual es de 400-800 mg/24 h.
- Cefuroxima axetilo: es un precursor químico de la cefuroxima, es decir, un profármaco, que una vez administrada por vía oral libera cefuroxima. Las indicaciones son las mismas que las de la cefuroxima inyectable (excepto en la meningitis). Se administra a dosis de 500 mg/12 h.
- Cefpodoxima proxetilo: es el de mayor potencia y amplitud de espectro. La dosis frecuente es de 200 mg/12 h.
- Ceftibuteno: igual que la cefixima, se puede administrar en una sola toma. Dosis de 400 mg/24 h.
- Cefprozilo: es parecido a la cefuroxima axetilo. Se administra a una dosis de 500 mg/12 h.

Cefalosporinas inyectables de acción preferente frente a infecciones producidas por bacterias Gram–

Son efectivas frente a bacterias Gram– (pseudomonas suele ser poco sensible) y también tienen actividad frente a Gram+, aunque inferior a la de las cefalosporinas del grupo de acción preferente sobre Gram+ inyectables. Se administran por vía intramuscular e intravenosa.

- Cefonicida: a igual vía de administración e igual dosis alcanza mayores niveles en sangre que el anterior. La dosis se sitúa entre 1-2 g/24 h.
- Cefuroxima**:** como el anterior, alcanza mayores niveles que el cefamandol con igual dosis y vía, es más estable que éste frente a la ß-lactamasa y el espectro es algo más amplio que en los dos anteriores. Penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo, siendo una de las cefalosporinas preferidas en el tratamiento de la meningitis, aunque se han descrito algunos fracasos en tratamientos pediátricos.

Se administra a dosis entre 0,75-1,5 g/8 h.

- Cefotaxima: junto con ceftizoxima y ceftriaxona, son cefalosporinas de amplio espectro y más activas que las tres primeras frente a *Serratia*, *Proteus vulgaris* y meningococo, siendo útil en el tratamiento de la meningitis. La dosis más usual se sitúa entre 1-2 g/6-12 h.
- Ceftriaxona: también es útil en meningitis bacteriana. Tiene una vida media larga, lo que permite administrar dosis de 1-2 g/24 h.
- Cefepima**:** antibiótico de amplio espectro, más efectivo que los tres anteriores frente a *Pseudomonas aeruginosa* y más resistente a la acción de ß-lactamasa. La dosis más habitual es de 1-2 g/12 h.

Cefalosporinas efectivas frente a Pseudomonas

Son antibióticos de muy amplio espectro cuya característica más importante es la efectividad frente a infecciones producidas por *Pseudomonas aeruginosa.*

Se administran por vía intramuscular e intravenosa.

- Ceftazidima: es la cefalosporina más efectiva frente a infecciones por pseudomonas y es útil en meningitis producida por esta bacteria. La dosis usual es de 1-2 g/8-12 h.

En este grupo también se pueden incluir otras cefalosporinas como la cefepima (cefalosporina de cuarta generación).

Cefalosporinas efectivas frente a infecciones producidas por bacterias anaerobias Gram+ y Gram–
Los dos antibióticos del grupo presentan un amplio espectro antibacteriano, con acción más marcada sobre bacterias Gram– anaerobias. También son efectivas frente a Gram– aerobias.

- Cefoxitina: se administra por vía intramuscular e intravenosa a dosis de 1-2 g/6-8 h.
- Cefminox: se administra por vía intravenosa a dosis de 1-2 g/8-12 h.

Clasificación de cefalosporinas por generaciones
Se fueron obteniendo a partir de los años sesenta siendo las modificaciones en su espectro la característica farmacológica más diferenciativa de los distintos grupos.

Cefalosporinas de 1ª generación
Son efectivas frente a infecciones producidas por cocos Gram+ y algunos bacilos Gram– (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*).

- Orales: cefadroxilo, cefalexina y cefradina.
- Inyectables**:** cefalotina, cefazolina y cefapirina.

Cefalosporinas de 2ª generación
Tienen mayor actividad frente a enterobacilos Gram– y *Haemophilus influenzae*.

- Orales: cefuroxima axetilo, cefaclor, cefprozilo.
- Inyectables**:** cefoxitina, cefuroxima y cefonicida.

Cefalosporinas de 3ª generación
Muy activas frente a enterobacilos Gram–, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*. Algunas cefalosporinas del grupo, como ceftazidima, son efectivas frente a *Pseudomonas aeruginosa.*

- Orales: cefixima, cefpodoxima proxetilo, ceftibuteno.
- Inyectables**:** cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y cefminox.

Cefalosporinas de 4ª generación
Tienen mayor resistencia a ß-lactamasas y más actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa.*

- Inyectable: cefepima.

Otros antibióticos ß-lactámicos

Es un subgrupo muy heterogéneo de fármacos distintos químicamente al resto de los ß-lactámicos, pero que actúan por el mismo mecanismo. También tienen acción bactericida y un perfil toxicológico semejante al resto del grupo.

Aztreonam
Es una monobactama (los dos anillos de penicilinas y cefalosporinas han sido reducidos a uno), no tiene resistencia ni hipersensibilidad cruzada con el resto de los antibióticos ß-lactámicos. Es resistente a ß-lactamasas.

Tiene un espectro antibacteriano moderadamente amplio, con acción marcada sobre bacilos Gram– aerobios, especialmente enterobacterias. Es activo frente a infecciones producidas por *Pseudomonas aeruginosa,* pero no es efectivo frente a cocos y bacilos Gram+, ni sobre anaeróbicos. Por tanto, tiene aplicaciones terapéuticas parecidas a los antibióticos aminoglucósidos, con la ventaja de no ser nefrotóxico ni ototóxico y el inconveniente de no ser efectivo frente a infecciones producidas por ninguna especie anaeróbica.

Se administra por vía intramuscular e intravenosa y la dosis usual es de 1-2 g/8 h.

Imipenem, meropenem y ertapenem
Son carbapenemes obtenidos por modificación química del anillo ß-lactámico (se ha sustituido un átomo de azufre por carbono). No presentan resistencia cruzada con el resto de antibióticos ß-lactámicos, pero son inductores de ß-lactamasa aunque sean resistentes a ella.

Son antibióticos de muy amplio espectro, efectivos frente a infecciones producidas por bacterias Gram+ y Gram–, aerobias y anaerobias. Se utilizan en infecciones graves de etiología desconocida o múltiple, como septicemia, sepsis abdominal y osteomielitis, o cuando otros antibióticos han fracasado.

El imipenem es el prototipo del grupo y se administra por vía intramuscular e intravenosa asociado a cilastatina, un inhibidor de deshidropeptidasa, con el fin de prolongar su acción, ya que la cilastatina evita la inactivación del imipenem (producida, fundamentalmente a nivel renal, por esta enzima). La dosis habitual es de 500-750 mg/6-12 h.

Puede producir como efectos adversos alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), reacciones de hipersensibilidad o alergia y superinfecciones.

Por último, el meropenem se administra por vía intravenosa a dosis de 0,5-1 g/8 h.

El ertapenem es el más nuevo del grupo y, por tanto, tiene poca experiencia de uso. Se administra a una dosis de 1 g/día por vía intravenosa.

ANTIBIÓTICOS AMINOGLUCÓSIDOS

Son antibióticos obtenidos de distintas cepas de *Streptomyces*.

Tienen una potente acción bactericida con un espectro dirigido hacia bacterias Gram– aerobias, generalmente incluyendo enterobacterias, *Pseudomonas* y *Haemophilus*. También suelen ser activos frente a estafilococos, productores o no de ß-lactamasa.

Actúan alterando la síntesis de proteínas mediante la unión a fracción 30S ribosomal como resultado se producen proteínas defectuosas o bien la inhibición total de dicha síntesis de forma irreversible.

Los antibióticos que alteran la pared celular, como los ß-lactámicos, facilitan la penetración del aminoglucósido produciéndose sinergismo entre ambos tipos de fármacos.

Se inactivan por distintas enzimas bacterianas, con distinta resistencia a la inactivación en función del fármaco. La codificación genética de estas enzimas está contenida en plásmidos que se transmiten de una bacteria a otra. Como es lógico, cuanto mayor sea el número de enzimas capaces de inactivar un mismo antibiótico mayor es la posibilidad de encontrar cepas resistentes.

La frecuencia de aparición de resistencia es un factor condicionante en la selección del antibiótico aminoglucósido, no debiéndose utilizar los más refractarios a ésta, como la amikacina, con el fin de mantenerlos como reserva por si se produce falta de respuesta a los demás.

Como efectos secundarios más característicos pueden producir ototoxicidad (0,5-5% de los pacientes) tratados, que se puede manifestar con pérdida de audición y nefrotoxicidad (55-20% de los pacientes tratados) con posible necrosis tubular aguda. El mecanismo de aparición de estos dos efectos tóxicos es saturable, ya que depende de la concentración del antibiótico sólo hasta un nivel determinado a partir del cual mayor concentración no lleva asociada mayor toxicidad. De ahí que las dosis altas espaciadas sean menos tóxicas que las dosis bajas repetidas, manteniendo siempre los márgenes de dosis terapéuticas. Es preciso tener en cuenta que asociados a otros fármacos ototóxicos o nefrotóxicos aumenta el riesgo de toxicidad.

El riesgo de oto, nefro y neurotoxicidad aumenta en pacientes ancianos y con insuficiencia renal.

Además pueden producir bloqueo neuromuscular. El riesgo de este efecto aumenta cuando se administran por vía intravenosa rápida.

Los antibióticos aminoglucósidos se administran por vía parenteral, puesto que ninguno de ellos se absorbe por vía oral, no obstante, algunos se administran por esta vía para ejercer una acción local en infecciones a nivel del digestivo (Ver Imagen 1).

Por vía intravenosa deben ir previamente diluidos y se deben administrar en 30-60 minutos.

Estreptomicina

Es efectiva frente a infecciones producidas por bacterias Gram– aerobias y *Mycobacterium tuberculosis*. Su administración, prácticamente, está restringida al tratamiento de la tuberculosis por vía intramuscular a dosis de 1 g/24 h, seguido de una dosis de 1 g cada dos o tres días en la fase de mantenimiento.

Neomicina

Sólo se administra por vía tópica y por vía oral en infecciones intestinales para que actúe a nivel local.

Amikacina

Antibiótico potente y de amplio espectro antibacteriano; se administra por vía intravenosa e intramuscular a dosis de 15 mg/kg/8-12 h.

Kanamicina

Actúa preferentemente sobre bacterias Gram– aerobias, *Mycobacterium tuberculosis* y estafilococos. No actúa sobre *Pseudomonas, Serratia* ni *Clostridium*. Igual que el anterior se administra por vía intravenosa e intramuscular a dosis de 15 mg/kg/8-12 h.

Gentamicina

Es, probablemente, el antibiótico más utilizado del grupo. Se administra por vía intramuscular e intravenosa a dosis de 1-1,7 mg/kg/8 h.

Tobramicina

Se administra por vía intravenosa e intramuscular a dosis de 3-5 mg/kg/día; es equivalente al anterior, pero preferible en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa.*

Imagen 1. La mayoría de los antibióticos aminoglucósidos se administran por vía parenteral

Sisomicina

Se administra por vía intramuscular e intravenosa a dosis de 1-1,7 mg/kg/8 h. Es una alternativa válida a la gentamicina.

Espectinomicina

Es un antibiótico distinto del resto de aminoglucósidos. Es efectivo frente a infecciones producidas por *Neisseria gonorrhoeae,* incluyendo cepas resistentes a antibióticos ß-lactámicos. Se administra por vía intramuscular en el tratamiento de la gonorrea a dosis de 2-4 g en administración única. No produce nefro ni ototoxicidad. Aunque la estreptomicina, kanamicina y amikacina son activos contra *Mycobacterium tuberculosis*, sólo la estreptomicina se encuentra incluida en el protocolo de tratamiento antituberculoso.

ANTIBIÓTICOS GLUCOPEPTÍDICOS

Son antibióticos bactericidas que ejercen su acción alterando la formación de la pared bacteriana. A diferencia de otros antibióticos como las penicilinas, no actúan sobre enzimas formadoras de la pared sino uniéndose a los precursores y evitando así la formación de las cadenas de peptidoglicano que constituyen la estructura básica de la pared bacteriana.

Por tanto, no necesitan penetrar en el interior de la bacteria, ya que actúan desde el exterior. A causa de a este mecanismo, no aparece resistencia cruzada con otros antibióticos, ni resistencia múltiple a antibioterapia, además, la resistencia específica para glucopeptídicos es muy baja.

Son eficaces frente a bacterias grampositivas aerobias o anaerobias, careciendo de actividad frente a Gram–. Su indicación más usual es el tratamiento de infecciones producidas por bacterias Gram+ productoras de ß-lactamasa, especialmente, frente a todas las cepas de estafilococo meticilin-resistente y otros casos de resistencia múltiple a antibióticos.

Se usan como alternativa a los antibióticos ß-lactámicos en infecciones por bacterias grampositivas en pacientes alérgicos a estos y en situaciones especiales. Como efectos adversos más característicos pueden producir nefrotoxicidad, ototoxicidad, hipotensión y reacciones de hipersensibilidad o alergia. Hay que tener especial precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Vancomicina

Se administra por vía intravenosa en infusión lenta (durante una hora como mínimo) a dosis de 500 mg/6 h y por vía oral de 125-500 mg/6 h. No se administra por vía intramuscular porque puede producir necrosis tisular.

Sólo se ha de recurrir a este antibiótico en situaciones especiales. Es el antibiótico de elección en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa producida por *Clostridium difficile*.

Puede producir, sobre todo si no se administra lentamente por vía intravenosa, el llamado "síndrome del hombre rojo", debido al intenso eritema por la liberación masiva de histamina. También puede producir flebitis y fiebre.

Teicoplanina

Es un antibiótico más nuevo que el anterior y menos tóxico. Se puede administrar por vía intravenosa rápida a una dosis de 3-6 mg/kg/24 h. También se puede administrar por vía intramuscular.

ANTIBIÓTICOS POLIPEPTÍDICOS

Sintetizados por distintas cepas de *Bacillus polimyxa*, actúan alterando el componente lipídico de la membrana bacteriana al adherirse los fosfolípidos de éstas. Como consecuencia, se altera el mantenimiento de la barrera osmótica y los mecanismos de transporte a ambos lados de la membrana. Tienen acción bactericida sobre bacterias gramnegativas aerobias incluyendo muchas enterobacterias.

Sus efectos secundarios más característicos son nefrotoxicidad, pudiendo lesionar los túbulos contorneados, neurotoxicidad (parestesias, falta de coordinación) y reacciones de hipersensibilidad o alergia.

Colistina

Es efectiva frente a infecciones producidas por bacilos gramnegativos aerobios incluyendo muchas especies de enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa.* No es efectiva frente a *Neisseria,* bacterias Gram+ y bacterias anaerobias.

Se emplea, fundamentalmente, en infecciones por pseudomonas (infecciones de vías urinarias, quemaduras, meningitis, neumonía, septicemia) por vía parenteral (en forma de colistimetato de sodio), por esta vía es muy tóxico y se suele reservar para infecciones multiresistentes que comprometan la vida del paciente. Por vía oral se administra en infecciones intestinales, actuando como descontaminante intestinal en pacientes de riesgo cuando no existan otras alternativas, ya que no se absorbe.

Por vía intravenosa se administra a dosis de 1,25-2,5 mg/kg/12 h y por vía oral a dosis de 5-15 mg/kg/día. En forma de colistimetato de sodio también se puede administrar por vía inhalatoria 1-2 millones de UI 2 o tres veces al día.

Polimixina B

Se administra generalmente por vía tópica asociada a otros fármacos, por ejemplo, en forma de pomadas o colirios.

RIFAMICINAS

Derivan de sustancias producidas por *Streptomyces mediterranei*. Son antibióticos con acción bacteriostática o bactericida dependiendo de la dosis y de la susceptibilidad de la bacteria. Actúan, fundamentalmente, bloqueando la síntesis de ARN, mediante la inhibición de la ARN-polimerasa dependiente del ADN bacteriano.

Son efectivas frente a infecciones producidas por bacterias Gram+ y también frente a algunas Gram– incluyendo S*taphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Legionella*. A dosis altas pueden ser efectivas frente a clamidias y ciertos virus.

Normalmente, se utilizan en infecciones por *Mycobacterium*, en profilaxis de meningitis meningocócica y erradicación de meningococo en portadores, en profilaxis de infecciones por *Haemophilus influenzae*, en el tratamiento de la brucelosis asociada a doxiciclina, en el tratamiento de estafilococias meticilin-resistentes y en otras infecciones por Gram+ y Gram– resistentes al tratamiento convencional.

Inducen rápidamente la aparición de resistencias. Por este motivo, casi nunca se administran en monoterapia sino en regímenes combinados, ya que de esta forma la incidencia de resistencia es menor.

Rifamicina

Está indicada en el tratamiento de la tuberculosis y en portadores asintomáticos de *Neisseria meningitidis*. También puede administrarse en infecciones respiratorias, hepatobiliares, óseas, de piel y tejidos blandos, septicemia y lepra.

Sólo se administra por vía parenteral, intravenosa lenta o intramuscular, a dosis de 500-1.500 mg/24 h.

Puede producir como efectos adversos: alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y coloración rojiza de la orina, heces, esputo, sudor, saliva y lágrimas.

Rifampicina

Es el antibiótico más usado del grupo y un fármaco básico en el tratamiento de la tuberculosis y la lepra, porque tiene una elevada actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias.

Sus principales indicaciones son: tratamiento de la tuberculosis en asociación con otros agentes tuberculostáticos, infecciones micobacterianas atípicas y en la profilaxis de la meningitis meningocócica.

Se administra por vía oral e intravenosa a dosis de 600-1.200 mg/24 h.

Como efectos adversos más característicos, la rifampicina puede producir: alteraciones hepatobiliares, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea), reacciones alérgicas y coloración rojiza de la orina, heces, esputo, sudor, saliva y lágrimas. La administración intermitente de rifampicina se puede acompañar de reacciones adversas como anemia, trombocitopenia, alteraciones renales, fiebre, mialgias y cefaleas.

La rifampicina se comporta como inductor enzimático, activa enzimas del sistema de citocromo P-450. Por tanto, acelera el metabolismo de diversos fármacos facilitando su eliminación y disminuyendo su eficacia. Entre los fármacos cuyo metabolismo se puede ver acelerado si se administran, conjuntamente, con rifampicina se pueden citar: anticonvulsivantes como fenitoína, antiarrítmicos como quinidina, anticoagulantes orales como warfarina, antifúngicos como fluconazol, barbitúricos y bloqueantes de los canales del calcio como diltiazem.

Rifabutina

Es un antibiótico cuya administración se mantuvo relegada hasta la aparición del SIDA, por su efectividad en la prevención de infecciones por *Mycobacterium avium-intracellulares* y por tener mejor penetración intracelular. Para el resto de infecciones, la rifabutina es igual o inferior a la rifampicina.

Su absorción oral es mejor que la de la rifampicina, administrándose a dosis de 300-600 mg/24 h.

TETRACICLINAS

Son antibióticos con acción bacteriostática que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas fijándose a la subunidad 30S ribosomal.

Las tetraciclinas tienen un espectro muy amplio que cubre bacterias grampositivas y gramnegativas, siendo más eficaces frente a infecciones producidas por las primeras.

Comúnmente se emplean en el tratamiento de infecciones como las producidas por clamidias, rickettsias y micoplasmas (neumonía atípica). También se administran en el tratamiento de la brucelosis, acné grave, sífilis y gonorrea (cuando no se pueden administrar antibióticos ß-lactámicos), cólera, en la erradicación de meningococos en portadores (sólo la minociclina) y en la prevención de la diarrea del viajero por cepas enterotóxicas de *Escherichia coli* (sólo la doxiciclina).

Ha sido uno de los grupos de antibióticos más utilizados, lo que ha conllevado la aparición de un gran número de cepas bacterianas resistentes. La resistencia se establece de forma lenta y, generalmente, está mediada por plásmidos.

Sus efectos secundarios más característicos son de tipo digestivo (náuseas, vómitos, diarrea) cuando se administran por vía oral. También producen alteraciones dermatológicas (fotosensibilidad) e infecciones de boca y vagina por hongos. Además, pueden ocasionar toxicidad renal y hepática, tromboflebitis cuando se administran por vía intravenosa y dolor en el punto de inyección por vía intramuscular.

Es conveniente recordar que las tetraciclinas tienen afinidad con el tejido óseo, por lo que no se deben administrar en el último trimestre de embarazo ni hasta los 12 años de edad, salvo casos de extrema necesidad, ya que pueden causar alteraciones óseas con retraso del crecimiento. También pueden producir decoloración permanente de los dientes si se administran en la edad de formación, especialmente si el tratamiento es prolongado. Las tetraciclinas alteradas (caducadas) pueden originar lesión de los túbulos renales.

Cuando se administran por vía oral, no deben ingerirse conjuntamente con antiácidos, sales de hierro, calcio o zinc, o abundante leche, ya que se combinan con metales formando complejos no absorbibles y puede disminuir la eficacia del antibiótico. Además, las tetraciclinas pueden reducir la eficacia terapéutica de los antibióticos bactericidas y los anticonceptivos orales.

Tetraciclina

Se administra por vía oral a dosis de 250-500 mg/6 h.

Oxitetraciclina

Se administra por vía oral e intramuscular; la dosis usual es de 250-500 mg/6 h.

Los antibióticos anteriores son los más antiguos del grupo, tienen una vida media baja y, por tanto, es necesario administrar de tres a cuatro tomas al día, lo que puede ser un inconveniente para que el paciente cumpla correctamente la prescripción.

Demeclociclina

Se administra por vía oral a dosis de 300 mg/12 h. Tiene una mayor incidencia de alteraciones dermatológicas (fotosensibilidad).

Doxiciclina

Se administra por vía oral e intravenosa a una dosis de 100-200 mg/12-24 h. Es la tetraciclina de elección en pacientes con insuficiencia renal.

Minociclina

A diferencia del resto de tetraciclinas, su efecto adverso más característico es de tipo vestibular con aparición de vértigo. Se administra por vía oral e intravenosa a una dosis de 100-200 mg/12 h.

Tanto la minociclina como la doxiciclina se metabolizan en el hígado y se eliminan por heces, el resto se eliminan inalteradas por orina, por lo que pueden estar contraindicadas en insuficiencia renal, pero tienen la ventaja de ser efectivas en infecciones de vías urinarias.

MACRÓLIDOS Y LINCOSÁNIDOS

Son dos grupos de antibióticos químicamente distintos, pero con características farmacológicas comunes.
Su acción es predominantemente bacteriostática y actúan inhibiendo la síntesis de proteínas mediante la unión a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano.

Su espectro bacteriano es semejante al de la penicilina G. Son efectivos en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias Gram+, incluido el estreptococo y muchas cepas de estafilococo, y algunas Gram–.

La resistencia puede aparecer por distintos mecanismos como, por ejemplo, por modificación de la subunidad 50S del ribosoma (se transmite por plásmidos), que produce una disminución en la unión del antibiótico a la subunidad. Puede haber resistencia cruzada.

Macrólidos

El primer antibiótico del grupo (la eritromicina) fue aislado de *Streptomyces erythreus*.

Los macrólidos se administran como alternativa a penicilinas en infecciones por bacterias Gram+ en caso de resistencia o alergia a éstas. Es el tratamiento de elección en infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema*, *Campylobacter jejuni*, *Corynebacterium* y *Bordetella pertussis*.

La eritromicina y otros antibióticos macrólidos se pueden comportar como inhibidores del citocromo P450, disminuyendo el metabolismo y potenciando el efecto de fármacos como astemizol, ciclosporina, digoxina, triazolam, teofilina y anticoagulantes orales.

Los efectos adversos más característicos de los macrólidos son alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), reacciones alérgicas y alteraciones hepatobiliares como ictericia colestática, que suele ceder al suspender el tratamiento. En administración intravenosa pueden producir tromboflebitis.

Eritromicina

Tiene el inconveniente de necesitar tres o cuatro tomas al día por vía oral y, además, se inactiva rápidamente en el medio ácido del estómago, por eso se administra en forma de ésteres o sales (estearato, etilsuccinato, estolato), más resistentes al medio ácido. La dosis oral es de 0,5-1 g/6 h. También se puede administrar por vía intravenosa, a dosis de 15-20 mg/kg/día, y por vía tópica. La administración intramuscular es muy dolorosa, por lo que no se administra por esta vía.

Está indicada en infecciones como carbunco, difteria, legionelosis, gonorrea, tos ferina, faringitis, acné y en infecciones cutáneas, de tejidos blandos y respiratorias.

Es el macrólido más usado como alternativa a las penicilinas.

Josamicina

Se administra por vía oral a dosis de 500 mg/6-12 h.

Espiramicina

Además de las indicaciones generales, puede utilizarse en el tratamiento de la toxoplasmosis. Se administra por vía oral a dosis de 500 mg/6-8 h.

Acetilespiramicina

Se administra por vía oral a dosis del 1-2 g/día en 2-4 tomas.

Midecamicina

Se administra por vía oral a dosis de 600-900 mg/12 h.

Roxitromicina

Se administra por vía oral a dosis de 150 mg/12 h.

Claritromicina

Es, probablemente, la mejor alternativa a la eritromicina; sólo necesita dos tomas al día, es estable en medio ácido y causa menos intolerancia digestiva. Su acción es igual o superior a la de la eritromicina.

Forma parte de los regímenes de erradicación de *Helicobacter pylori* en úlcera gastroduodenal. También se emplea en el tratamiento de infecciones localizadas o diseminadas por *Mycobacterium avium* en pacientes con SIDA.

Se administra por vía oral a dosis de 250-500 mg/12 h e intravenosa a dosis de 500 mg/12 h.

Azitromicina

Tiene la ventaja de necesitar sólo una toma al día y producir menos intolerancia digestiva. Es ligeramente menos activa que las demás frente a infecciones por bacterias Gram+, pero más activa que otros macrólidos frente a *Haemophilus influenzae* y *Mycoplasma*. Se administra sólo por vía oral a dosis de unos 500 mg/24 h.

La claritromicina y la azitromicina son los antibióticos más nuevos del grupo y poseen ventajas en cuanto al espectro de acción y a su potencia, lo que ha permitido su uso en infecciones específicas por patógenos inusuales.

Lincosánidos

Son antibióticos de espectro antibacteriano medio, con acción más marcada sobre bacterias Gram+ así como Gram– anaerobias. Son activos también sobre micoplasmas. Se administran fundamentalmente en infecciones producidas por anaerobios, incluido *Bacteroides fragilis*.

Los lincosánidos pueden producir como efectos secundarios más característicos alteraciones gastrointestinales (más frecuentes con clindamicina), reacciones alérgicas, tromboflebitis y colitis pseudomembranosa con aparición de sangre y mucus en las heces debida a lesiones en la mucosa del colon o del recto. Suele cesar al retirar el tratamiento y es a causa de a una superinfección por *Clostridium difficile*.

El tratamiento farmacológico consiste en la administración de vancomicina por vía oral o el quimioterápico antiinfeccioso metronidazol por vía intravenosa u oral.

Clindamicina

Es el antibiótico de elección, ya que tiene mejor absorción oral, mayor eficacia y menos efectos adversos. Se administra por vía intramuscular o intravenosa a dosis de 600-900 mg/6-8 h, y oral a dosis de 150-450 mg/6-8 h. También se administra por vía tópica.

Lincomicina

Se administra por vía oral a dosis de 600 mg/6-8 h; intramuscular, 600 mg/12-24 h; e intravenosa, 600 mg/8-12 h.

CLORANFENICOL Y ANÁLOGOS

Son antibióticos poco empleados, debido, fundamentalmente, a su toxicidad, tienen acción bacteriostática y amplio espectro. Presentan una acción especialmente marcada sobre bacterias Gram– anaeróbicas y cocos y bacilos Gram+ aeróbicos y anaeróbicos. Además, son efectivos frente a espiroquetas, clamidias, rickettsias y micoplasmas.

Actúan alterando la síntesis proteica bacteriana mediante la unión a la subunidad ribosómica 50S. También pueden inhibir dicha síntesis, aunque en menor proporción, en células de mamíferos siendo particularmente sensibles las de la médula ósea.

La aparición de resistencias es lenta, pero ha aumentado considerablemente y es debida en la mayoría de los casos a la producción bacteriana de una acetiltransferasa específica que inactiva el antibiótico.

Dentro de este grupo se encuentran el cloranfenicol y el tianfenicol. Este último es aún menos utilizado y su rasgo más característico es que se elimina por vía renal como fármaco activo.

Cloranfenicol

Fue aislado por primera vez a final de la década de los cuarenta a partir de *Streptomyces venezuelae*. No se debe administrar en infecciones leves que puedan ser tratadas con otros antibióticos.

Está indicado en el tratamiento de infecciones como absceso cerebral por *Bacteroides fragilis*, actinomicosis, artritis séptica por *Haemophilus influenzae*, sífilis, brucelosis, celulitis por *Haemophilus influenzae*, fiebre paratifoidea, fiebre recurrente, fiebre tifoidea (*Salmonella typhi*), granuloma inguinal, infecciones digestivas, meningitis (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus*), infecciones óseas, otitis media secretora crónica, neumonía (*Haemophilus influenzae*) y en profilaxis y tratamiento de infecciones cutáneas.

Tiene una buena absorción oral, penetra bien en todos los tejidos (atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria) y se elimina por orina en forma inactiva conjugado con ácido glucurónico.

Se administra por vía oral, intramuscular e intravenosa a una dosis de 12,5 mg/kg/6 h. En niños prematuros y con menos de dos semanas es necesario tener en cuenta que la administración de dosis altas puede producir una reacción tóxica denominada "síndrome gris del recién nacido", con aparición de vómitos, inapetencia, alteraciones respiratorias, distensión abdominal, acidosis metabólica, hipotensión y cianosis, debido a una menor actividad metabólica y a una menor eliminación renal del fármaco en neonatos.

Por otro lado, es necesario modificar la dosis en circunstancias especiales como insuficiencia renal y/o hepática.

El cloranfenicol es un inhibidor enzimático que puede disminuir el metabolismo de fármacos como anticoagulantes orales, antidiabéticos orales, cimetidina, fenitoína y paracetamol y, por tanto, prolongar la vida media y potenciar el efecto de estos.

Su efecto adverso más importante, aunque poco frecuente, es la depresión de la médula ósea, que puede originar anemia, leucopenia y trombocitopenia.

Este efecto es dependiente de dosis y reversible al suspender la administración del antibiótico. También puede producir alteraciones dermatológicas, alteraciones neurológicas (neuropatía periférica, cefalea), alteraciones psicológicas/psiquiátricas (depresión, confusión, delirio), alteraciones inmunológicas (fiebre, angioedema) y alteraciones digestivas (náuseas, vómitos, diarrea, alteraciones del gusto, glositis, estomatitis).

RESUMEN

- Los antibióticos son fármacos antiinfecciosos capaces de destruir bacterias (acción bactericida) o inhibir su crecimiento (acción bacteriostática). Actúan por distintos mecanismos:
  - Inhibiendo la síntesis y reparación de la pared bacteriana: antibióticos ß-lactámicos y glucopeptídicos.
  - Alterando la permeabilidad de la membrana bacteriana: antibióticos polipeptídicos.
  - Inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas: tetraciclinas, aminoglucósidos, cloranfenicol, macrólidos y lincosánidos.
  - Inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos bacterianos: rifamicinas.
- Los dos primeros mecanismos se asocian a acción bactericida y los dos últimos a acción bacteriostática.
- La resistencia bacteriana es la incapacidad de un antibiótico para operar contra una bacteria y es un problema grave, por lo que es muy importante conocer los factores que pueden facilitar su aparición.
- Para la administración correcta de antibióticos es necesario tener la sospecha o confirmación de que la infección es de origen bacteriano y, si es posible, especialmente en infecciones graves, puede ser necesario identificar la bacteria causante de la infección, para que se administre un antibiótico lo más específico posible.
- Es necesario extremar la precaución en la primera administración de un antibiótico (sobre todo con algunos como los ß-lactámicos) por el riesgo de reacciones alérgicas. Puede ser necesario llevar a cabo una prueba cutánea antes de administrarlo. Hay que tener precaución con los antibióticos ß-lactámicos vía intravenosa, puesto que algunos de ellos pueden producir tromboflebitis (administrar la solución intravenosa lentamente).
- Al administrar algunas cefalosporinas se vigilará la posible aparición de fenómenos hemorrágicos.
- En cuanto a los antibióticos aminoglucósidos, es preciso tener en cuenta que cabe la posibilidad de que produzcan ototoxicidad y nefrotoxicidad, por lo que es conveniente vigilar la función renal.
- El antibiótico glucopeptídico vancomicina hay que administrarlo por vía intravenosa lentamente (durante una hora como mínimo) para evitar la aparición del "síndrome del hombre rojo".
- La administración de rifampicina por vía oral es conveniente efectuarla una hora antes o dos después de las comidas, ya que los alimentos reducen su absorción intestinal. Por vía intravenosa es necesario administrarla muy diluida por ser irritante.
- Las tetraciclinas no se deben administrar asociadas a penicilinas, ya que las primeras son bacteriostáticas y, por tanto, inhiben el crecimiento bacteriano.
- Con los antibióticos macrólidos se debe vigilar la función hepática y la aparición de tromboflebitis en administración intravenosa.
- Los antibióticos lincosánidos pueden causar colitis pseudomembranosa, por lo que a veces es necesario el tratamiento con vancomicina oral o metronidazol por vía oral o intravenosa, y tromboflebitis.
- Por último, el cloranfenicol es un fármaco muy tóxico, por lo que es necesario tener especial precaución con los niños y vigilar la aparición de reacciones adversas como el "síndrome gris del recién nacido".

BIBLIOGRAFÍA

- Castells S, Hernández M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción de fármacos. Madrid: CGCOF; 1998.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. Barcelona: Masson; 2003.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
- Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
- Vademécum Internacional. Especialidades farmacéuticas y biológicas. Productos y artículos de parafarmacia. Métodos de diagnóstico. Madrid: Medicom; 2007.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

38 Quimioterápicos antiinfecciosos

Luis Calahorra Fernández
Mercedes Vidal Marín

Objetivos

- Identificar los principales grupos de sulfamidas y clasificarlas basándose en sus propiedades farmacocinéticas.
- Reconocer las principales quinolonas y clasificarlas en función de su espectro de actividad.
- Describir las características farmacocinéticas, mecanismo de acción y toxicidad de las sulfamidas y las quinolonas.
- Enumerar las principales indicaciones terapéuticas, contraindicaciones e interacciones de las sulfamidas y las quinolonas.
- Citar las principales características de otros agentes usados en infecciones del tracto urinario.
- Administrar correctamente estos fármacos.
- Contribuir a la utilización correcta de estos fármacos mediante la educación farmacológica del paciente y sus familiares.

INTRODUCCIÓN

Los quimioterápicos antiinfecciosos son un grupo de fármacos de origen sintético formado por distintos subgrupos muy diferentes entre sí, tanto desde el punto de vista químico como farmacológico.

En este capítulo se exponen los siguientes subgrupos de quimioterápicos antiinfecciosos:

- Sulfamidas, cuyo uso en clínica está limitado a un pequeño grupo de indicaciones.
- Diaminopirimidinas, cuyo representante fundamental es el trimetoprim. Igual que las sulfamidas su uso en clínica está limitado a un pequeño grupo de indicaciones.
- Quinolonas, subgrupo útil en una amplia variedad de situaciones clínicas, cuyo principal problema es el notable incremento de resistencias observadas en los últimos años.
- Derivados del nitrofurano, cuyo representante fundamental es la nitrofurantoína usada como antiséptico urinario, útil en la actualidad por la baja incidencia de resistencias, aunque sus efectos secundarios lo sitúan como fármaco de segunda elección en estas infecciones. La nitrofurantoína se ha incluido en el apartado de otros agentes para infecciones del tracto urinario expuesto al final del capítulo.

SULFAMIDAS

En 1932, el alemán Domagk describe la acción quimioterápica de un colorante azoico, el prontosil rojo. Posteriormente, se pone de manifiesto que este colorante se metaboliza en el organismo liberando el grupo para-aminofenilsulfonamida, el cual es el responsable de su actividad quimioterápica. A partir de este momento, comienzan a sintetizarse un gran número de derivados de la sulfanilamida, los cuales constituyen el grupo de las sulfamidas. Si bien fueron de los primeros fármacos en emplearse como antimicrobianos, hoy en día su uso es bastante restringido debido a la aparición de resistencias y a que su acción in vivo es conseguida, en general, más rápidamente con otros antimicrobianos.

Las sulfamidas son compuestos bacteriostáticos con un amplio espectro de actividad que abarca tanto gérmenes Gram+ como Gram– e incluso hongos como *Nocardia* o *Actinomyces* y protozoos como *Plasmodium*. Tienen una estructura similar al ácido para-amino-benzoico (PABA), que es un metabolito necesario para la elaboración del ácido fólico. Los folatos son cofactores para la síntesis de purinas y, por tanto, del ADN y ARN. A diferencia de los mamíferos, que ingieren el ácido fólico con los alimentos, las bacterias tienen que sintetizar su propio ácido fólico a partir del PABA por acción de la dihidrofolatosintetasa. Las sulfamidas inhiben a esta enzima impidiendo, por tanto, la síntesis de ácido fólico, que es un factor esencial en el desarrollo de los microorganismos.

La mayoría de estos fármacos se absorben de forma rápida y completa en el intestino delgado, si bien algunas sulfamidas carecen de esta propiedad, por lo que resultan adecuadas para el tratamiento de infecciones intestinales. Se utilizan en terapéutica principalmente por vía oral, aunque también por vía intravenosa y tópica. Circulan en plasma en forma libre y unidas a proteínas plasmáticas. Esta unión varía de unas a otras y se debe tener en cuenta por la posibilidad de que se produzcan interacciones por desplazamiento de esta fijación. En su distribución atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta. Se metabolizan principalmente en el hígado y se eliminan en su mayor parte por vía renal, bien en forma libre o metabolizada. La velocidad de eliminación y la duración del efecto pueden ser muy diferentes. Así, las sulfamidas se clasifican, atendiendo a sus características farmacocinéticas, en (Ver Tabla 1):

- Sulfamidas absorbibles por vía oral: se administran generalmente por vía oral y ejercen su efecto a nivel sistémico. Se clasifican, a su vez, atendiendo a la duración de su acción en rápidas, retardadas y semirretardadas.

Tabla 1. Principales sulfamidas

I. ABSORBIBLES POR VÍA ORAL		
Semivida < 6 h	Sulfisoxazol	4-8 g/día
Rápidas	Sulfametazina	3-4 g/día
Semivida de 11 a 18 h	Sulfametoxazol	1 g/8-12 h
Semirretardadas		
Semivida de 24 a 60 h	Sulfametoxipiridazina	0,5-1 g/día
Retardadas		
II. NO ABSORBIBLES (ACCIÓN INTESTINAL)		
Sulfasalacina		
III. USO TÓPICO		
Sulfacetamida	1-2 gotas oftálmicas/2 h	
Sulfadiacina argénica	1 aplicación 2 veces día	
Sulfanilamida	1-2 aplicaciones de polvo diarias	

- Sulfamidas no absorbibles por vía oral: se administran por vía oral y no se absorben, por lo que se usan en el tratamiento de infecciones intestinales.
- Sulfamidas de uso tópico: se utilizan en el tratamiento de afecciones dermatológicas y, sobre todo, para prevenir infecciones en lesiones por quemaduras.

Indicaciones

Las sulfamidas se emplean fundamentalmente en el tratamiento de infecciones del tracto urinario provocadas por cepas sensibles como *Enterobacter, Klebsiella, E. coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris* y *Staphylococcus aureus.*

Son fármacos de elección para el tratamiento de infecciones por *Nocardia* y se usan en el tratamiento de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y artritis reumatoide. Se emplean como coadyuvantes en el tratamiento de la malaria y de la toxoplasmosis y como terapia alternativa en infecciones por *Chlamydia* y en la dermatitis herpetiforme.

La sulfadiacina argéntica se utiliza en el tratamiento y prevención de infecciones en las quemaduras de segundo y tercer grado, en las úlceras de piernas y en otras heridas. En estos casos se debe lavar y limpiar la herida inicialmente, aplicar una capa de 3 mm de grosor sobre la superficie mediante una espátula estéril o con la mano cubierta con un guante estéril y a continuación cubrir con un vendaje adecuado. En cada cambio de vendaje y reposición del fármaco se eliminarán los restos de la aplicación anterior, lavando cuidadosamente la herida con agua hervida tibia o solución salina isotónica.

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes que aparecen durante el tratamiento con estos fármacos son alteraciones digestivas, como náuseas o vómitos. Así mismo, son importantes las reacciones de sensibilización que se producen con mayor frecuencia en las sulfamidas de acción prolongada y que se suelen manifestar como urticaria, rash o fotosensibilización y raramente como agranulocitosis e incluso síndrome de Stevens-Johnson (caracterizado por dermatitis vesicular y exfoliativa en boca, ojos, ano y genitales) o shock anafiláctico. Puede aparecer, así mismo, fiebre sulfamídica entre los 7 y 10 días de tratamiento acompañada generalmente de cefalea, prurito y otras manifestaciones alérgicas. Las reacciones de sensibilización son cruzadas entre los distintos tipos de sulfamidas.

Se han producido alteraciones renales y urinarias al precipitar las sulfamidas en la orina, pudiendo llegar en los casos más graves a obstrucción de los túbulos renales y muerte. Este riesgo es escaso con las sulfamidas actuales. Así mismo, se han descrito alteraciones hematológicas, raras pero graves, como anemia hemolítica o anemia aplásica, alteraciones hepáticas, del sistema nervioso central (SNC) (cefaleas, depresión y alucinaciones) y artritis.

Es muy peligrosa la administración de sulfamidas a recién nacidos, ya que desplazan a la bilirrubina de su unión a proteínas plasmáticas y al quedar ésta en forma libre atraviesa la barrera hematoencefálica e impregna los ganglios basales y núcleos subtalámicos del encéfalo produciendo una encefalopatía tóxica irreversible denominada kernicterus.

Interacciones

Pueden interaccionar al desplazar o ser desplazadas por otros fármacos de su unión a proteínas plasmáticas. Esta interacción puede ser potencialmente peligrosa en caso de administración con anticoagulantes o antidiabéticos orales, que al ver aumentada su fracción libre provocarán accidentes hemorrágicos o hipoglucémicos. Por otro lado, hay que tener en cuenta que fármacos que al metabolizarse liberan PABA, como la procaína, antagonizan la acción de las sulfamidas.

ACTIVIDADES ENFERMERAS

Contraindicaciones generales y precauciones

- **No hay que usar estos fármacos en personas con hipersensibilidad a las sulfamidas, en mujeres embarazadas y en bebés menores de dos meses por la posibilidad de que se produzca kernicterus.**
- **Durante la administración de sulfamidas, la ingestión de agua debe ser abundante para evitar complicaciones renales. Por otro lado, cuando la extensión de la administración por vía tópica es grande se pueden producir niveles plasmáticos elevados y aparecer manifestaciones tóxicas.**

TRIMETOPRIM

El trimetoprim es un antibacteriano que actúa bloqueando la dihidrofólico reductasa, es decir, el paso de ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico, impidiéndose la síntesis de ácido folínico, que es la forma activa del ácido fólico, factor esencial para el crecimiento bacteriano.

Este fármaco se absorbe bien por vía oral, vía por la que se emplea en terapéutica. Es necesario administrar con el estómago vacío para mejorar la absorción digestiva. Se elimina por orina, mayoritariamente en forma inalterada.

Presenta un espectro antibacteriano moderadamente amplio, actuando sobre cocos grampositivos y cocos y bacilos gramnegativos aeróbicos. Se utiliza en la profilaxis y tratamiento de infecciones genitourinarias y urinarias producidas por gérmenes sensibles. Los efectos adversos de este fármaco son, en general, leves y transitorios. Ocasionalmente se producen alteraciones digestivas como náuseas, vómitos o dispepsia. Mucho menos frecuentes son alteraciones alérgicas, genitourinarias y sanguíneas.

El trimetoprim se puede asociar con algunas sulfamidas como el sulfametoxazol, sulfamoxol o sulfadiacina para su uso terapéutico. De estas asociaciones, la más importante es con el sulfametoxazol. Este fármaco se combina con el trimetoprim en una preparación fija que los contiene en proporción 5:1 y que se denomina cotrimoxazol. Al administrar conjuntamente trimetoprim con una sulfamida (sulfametoxazol) se interrumpe la síntesis microbiana de ácido folínico en dos niveles distintos potenciándose la acción antibacteriana que llega a ser bactericida y reduciéndose la posibilidad de aparición de resistencias.

Es una asociación de amplio espectro de actividad antimicrobiana que se usa en clínica en el tratamiento de infecciones del tracto urinario provocadas por bacterias sensibles, en neumonía por *Pneumocystis carinii*, infecciones del oído, bronquitis y gonorrea, principalmente. Las gonococias fueron unas de las primeras indicaciones de las sulfamidas aunque pronto aparecieron resistencias y se recurrió a las penicilinas. Si bien, hoy en día, éstas siguen siendo el tratamiento de primera elección, ya existen cepas resistentes a penicilinas y sensibles a trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol).

Como efectos adversos derivados del empleo conjunto de estos fármacos pueden aparecer reacciones de sensibilidad cutánea, eritema multiforme, alteraciones gastrointestinales, hematológicas e incluso síntomas de deficiencia de ácido fólico en pacientes con nutrición deficiente en dicha sustancia.

QUINOLONAS

El primer precursor del grupo de las quinolonas fue obtenido por Price, en 1949, por degradación de alcaloides sin actividad biológica y lo denominó quinolona. A partir de éste se fueron sintetizando más moléculas, algunas de ellas con poder antibacteriano. Las quinolonas se usan en medicina desde 1962, cuando Lesher y sus colaboradores descubren el ácido nalidíxico obtenido por síntesis a partir del antipalúdico cloroquina. Posteriormente, se desarrollaron otros fármacos similares como el ácido oxolínico, piromídico, cinoxacino, rosoxacino, flumequina y otros.

La incorporación de un átomo de flúor a la posición 6 del anillo de las viejas quinolonas produce modificaciones tan importantes que hacen que las fluorquinolonas tengan poco en común con sus predecesoras, salvo la genealogía y el mecanismo básico de acción.

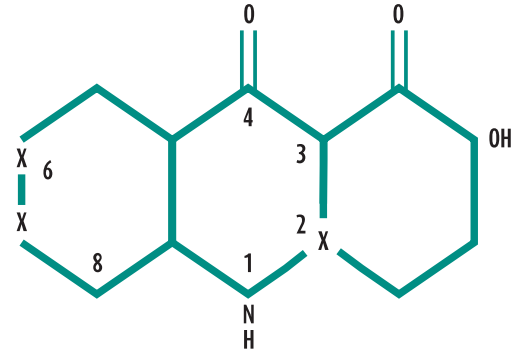
Esta modificación aumenta la potencia bactericida, mejora la farmacocinética, amplía su espectro (Gram–, incluyendo algunos Gram+), disminuye los efectos adversos y la frecuencia de aparición de resistencias. Este hecho ha sido fundamental en el desarrollo de esta familia de fármacos. El norfloxacino, sintetizado en 1978, fue la primera fluorquinolona.

Con posterioridad se han descrito muchos fármacos, buscando incrementar su actividad y espectro de acción, y reducir sus efectos adversos. Entre los comercializados se citan: enoxacino y pefloxacino (1979), ciprofloxacino y ofloxacino (1981), fleroxacino (1986), tosufloxacino (1998), lomefloxacino y temafloxacino (1992), gemifloxacino y pazufloxacino (1996), el último sólo de administración endovenosa, levofloxacino y esparfloxacino (1997), trovafloxacino, sitafloxacino y grepafloxacino (1998), gatifloxacino, moxifloxacino y clinafloxacino (1999), etc.

Las fluorquinolonas, junto con los antibióticos betalactámicos, constituyen una de las familias de antimicrobianos más utilizadas tanto en el medio hospitalario como en el extrahospitalario.

El núcleo central de su estructura es el anillo 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína (Ver Cuadro 1). En su estructura básica las fluorquinolonas se distinguen de su predecesor, el ácido nalidíxico, en agregar un átomo de flúor en posición 6 o más átomos de flúor en otras posiciones. Con ello aumenta la capacidad de penetración al interior de la célula bacteriana y la afinidad por la girasa, punto de acción principal de esta familia de fármacos.

Cuadro 1. Estructura de las fluorquinolonas



La diferencia estructural entre las distintas fluorquinolonas se basa en los cambios hechos en las posiciones 1, 5, 7 y 8. Ello explica la diferente actividad, vida media y toxicidad de los distintos componentes de la familia.

La clasificación más empleada de las quinolonas es por generaciones. Lo más frecuente es considerar cuatro generaciones:

- Primera generación: quinolonas activas exclusivamente frente a enterobacterias de localización urinaria. Incluye el ácido nalidíxico, el ácido pipemídico y el ácido oxolínico, entre otros.
- Segunda generación: quinolonas activas frente a bacterias gramnegativas aerobias como el norfloxacino, el ciprofloxacino, el ofloxacino, el enoxacino, el pefloxacino y el lomefloxacino.
- Tercera generación: quinolonas activas frente a bacilos gramnegativos y cocos Gram+. Se incluye el levofloxacino.
- Cuarta generación: quinolonas activas frente a bacilos gramnegativos, cocos grampositivos y microorganismos anaerobios. Se considera el moxifloxacino.

En la Tabla 2 figuran las principales quinolonas y su dosificación habitual.

Tabla 2. Principales quinolonas

PRIMERA GENERACIÓN	
Ácido nalidíxico	500-1.000 mg/6 h oral
Ácido oxolínico	750 mg/12 h oral
Ácido pipemídico	400 mg/12 h oral
SEGUNDA GENERACIÓN	
Norfloxacino	400 mg/12 h oral
Pefloxacino	400 mg/12 h oral
Ofloxacino	200-400 mg/12 h oral e IV
Ciprofloxacino	250-750 mg/12 h oral 200-400 mg/12 h IV
TERCERA GENERACIÓN	
Levofloxacino	250-500 mg/24 h oral o IV
CUARTA GENERACIÓN	
Moxifloxacino	400 mg/24 h oral

Espectro de actividad antimicrobiana

Las fluorquinolonas son antimicrobianos bactericidas de amplio espectro, con gran capacidad de penetración intracelular. Una característica destacable es la actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa,* germen que era difícil de tratar por vía oral antes de la aparición de estos fármacos.

Las quinolonas de primera generación son activas frente a algunas bacterias Gram– aerobias, sobre todo, ante enterobacterias. Dado que tienen poca penetración tisular y alcanzan niveles séricos bajos, no son aptas para el tratamiento de infecciones sistémicas.

Las quinolonas de segunda generación son muy activas frente a bacilos Gram–: cubren la mayoría de las enterobacterias (*E. coli, Klebsiella, Enterobacter*, etc.), *Haemophilus, Brucella* y *Vibrio*. Son muy activas frente a *Legionella*. La ciprofloxacina es la más activa contra *Pseudomonas aeruginosa.* También cubren cocos Gram– como *Neisseria* (*gonorrhoeae* y *meningitidis*) y *Moxarela catarralis*.

Las quinolonas de segunda generación también son activas frente a algunos cocos Gram+ como *Staphylococcus* (*aureus* y *epidermidis*) y cubren a otras bacterias como *Chlamydia*, *Ricketsia*, *Mycoplasma* y *Mycobacterium tuberculosis* (sobre todo, ciprofloxacino y ofloxacino). El ofloxacino es activo frente a *Mycobacterium leprae*.

El levofloxacino, quinolona de tercera generación, mantiene la actividad de las de segunda generación frente a gramnegativos y microbacterias, pero presenta mejor actividad frente a cocos Gram+, incluyendo cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Staphylococcus aureus meticilinosensible*.

De cuarta generación se cuenta con el moxifloxacino, que es el único fármaco de este grupo disponible en la actualidad, además de la actividad del grupo, desarrolla un potente efecto frente a estreptococos, en especial *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*. Es más potente que los anteriores frente a *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Mycobacterium* (*tuberculosis* y *avium*). El número de bacterias resistentes a las quinolonas ha ido aumentando debido al uso indiscriminado de las mismas y se produce, principalmente, por diferentes mutaciones de los genes que codifican a la ADN-girasa, dando lugar a enzimas que no pueden unirse a las quinolonas.

Mecanismo de acción

Actúan dentro del citoplasma sobre el cromosoma bacteriano. Su principal mecanismo de acción, aunque no el único, es la inhibición de las topoisomerasas bacterianas. Las topoisomerasas son enzimas que controlan el superenrollamiento y desenrollamiento del ADN de la bacteria. La doble hélice de ADN cromosómico y plasmídico de las células bacterianas (procariotas) está en forma de círculo cerrado "superenrollado" (Ver Imagen 1). El superenrollamiento permite a la larga a la molécula de ADN mantener su configuración y empaquetarse dentro de la célula bacteriana. Para realizar diferentes funciones, como replicación, transcripción y reparación

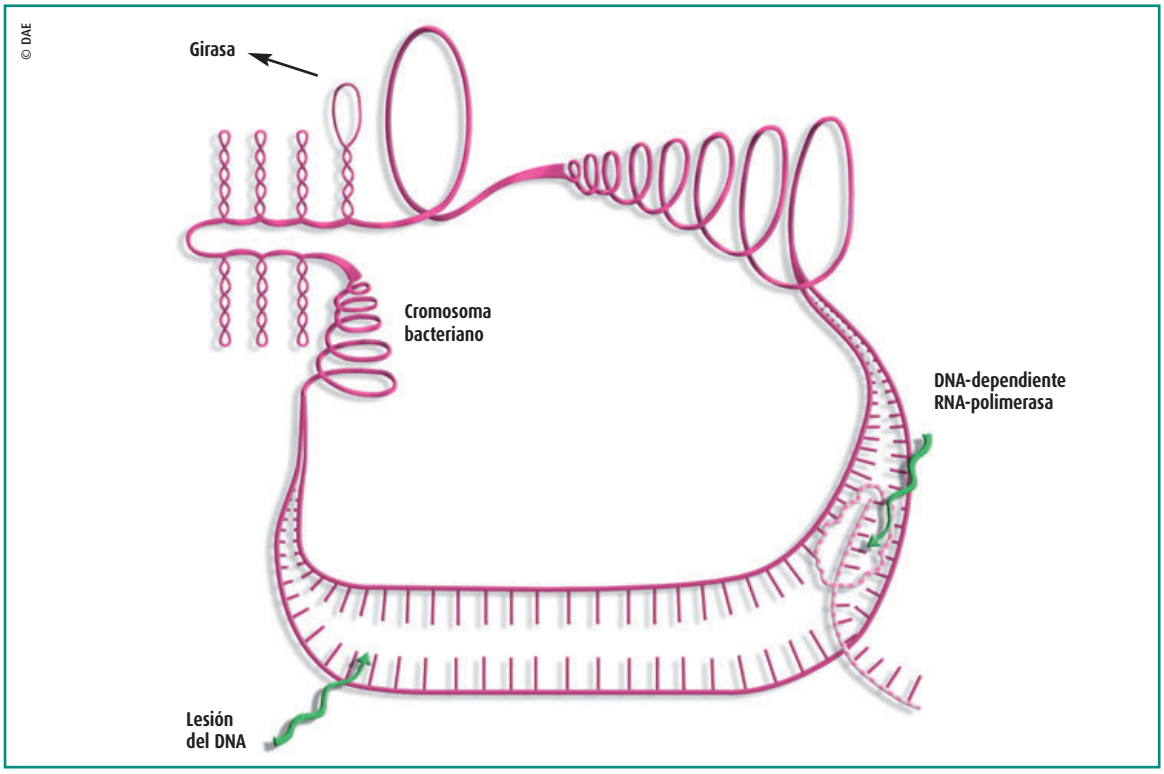


Imagen 1. Doble hélice de ADN de las células bacterianas

del ADN, esta estructura puede ser abierta por las topoisomerasas sin necesidad de ser totalmente desenrollada (Ver Imagen 2).

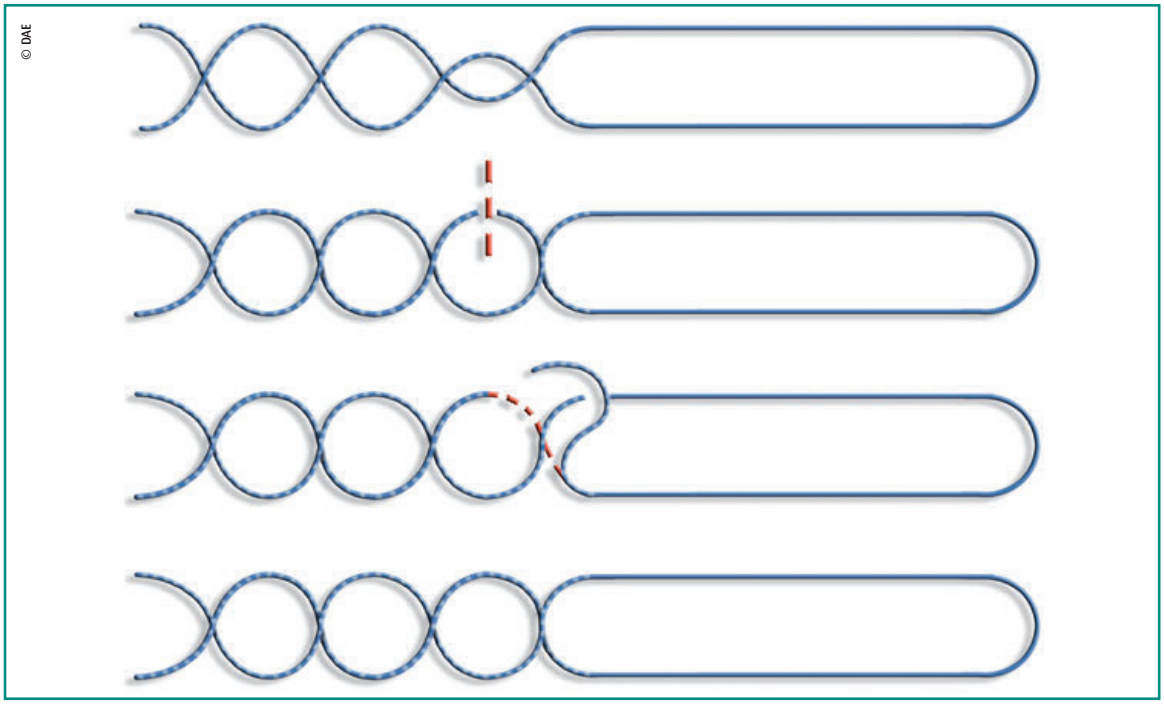


Imagen 2. Estructura bacteriana abierta por topoisomerasas

Existen cuatro tipos de topoisomerasas. Las quinolonas actúan a nivel de ADN-girasa (topoisomerasa tipo II) y de la topoisomerasa tipo IV.

La principal acción de las quinolonas frente a las bacterias Gram– se lleva a cabo mediante la inhibición de la ADN-girasa (topoisomerasa II). Las quinolonas se unen a la ADN-girasa, en presencia de ADN, formando un triple complejo de ADN-enzima-quinolona, el cual actúa bloqueando el proceso de replicación del ADN. La inhibición de la actividad de estas enzimas impide a la célula bacteriana producir las proteínas necesarias para su reparación, crecimiento y reproducción.

La actividad contra las bacterias grampositivas se debe a su acción sobre la topoisomerasa IV, enzima que regula el número de vueltas con las que cada cadena de ADN se enlaza con su homóloga. Su inhibición hace que el ADN se expanda no teniendo sitio dentro de la bacteria.

Además de esto, la liberación de exonucleasas, enzimas propias de la bacteria que degradan al ADN atacado por las quinolonas, explica la muerte de las bacterias.

Farmacocinética

Las quinolonas se absorben muy bien en el tracto gastrointestinal superior después de su administración por vía oral, siendo ésta la vía de administración de elección. Los alimentos no disminuyen su absorción, sin embargo, los cationes divalentes pueden reducirla al actuar como quelantes (aluminio, calcio, magnesio, zinc, hierro, bismuto, etc.). Las quinolonas tienen una vida media prolongada, por lo que pueden administrarse cada 12 ó 24 horas.

A excepción del ácido nalidíxico, que presenta una gran unión a proteínas plasmáticas, el resto se unen de forma moderada o baja, por lo que pasan con facilidad al espacio extravascular y también difunden ampliamente a los tejidos. Atraviesan barreras, sobre todo si están inflamadas (meninges, placenta, próstata), lo que garantiza concentraciones suficientes para inhibir la mayoría de los patógenos humanos. Dado que son moléculas pequeñas, atraviesan con facilidad las membranas y consiguen también altas concentraciones a nivel intracelular, sobre todo en los macrófagos y polimorfonucleares, por lo que son fármacos adecuados para tratar infecciones producidas por gérmenes intracelulares como *Legionella, Mycobacterium, Salmonella,* etc.

Las quinolonas se biotransforman en el hígado por diversos mecanismos, dando lugar a metabolitos, algunos de los cuales tienen actividad antibacteriana. La principal vía de eliminación es la renal (por filtración glomerular y secreción tubular) como fármaco inalterado, en el caso de ofloxacino, levofloxacino y ácido pipemídico. La eliminación biliointestinal es predominante en el caso de pefloxacino. Ciprofloxacino y norfloxacino presentan una eliminación mixta, renal y biliar. Como consecuencia, todas las quinolonas, excepto pefloxacino, alcanzan altos niveles urinarios.

Indicaciones clínicas

Las fluorquinolonas son agentes muy efectivos por vía oral frente a un buen número de infecciones, sobre todo por Gram–, algunos grampositivos y anaerobios, por lo que sus aplicaciones clínicas son muy extensas. Entre sus ventajas destacan: su efecto bactericida, su amplio espectro de actividad, buena absorción por vía digestiva, amplia distribución en los tejidos, prolongada vida media y prolongado efecto postantibiótico de lo que resultan planes terapéuticos eficaces y cómodos.

Aunque son eficaces y fueron aprobadas para su administración en muchas infecciones, no siempre constituyen el antibiótico de elección. No deben ser indicadas en forma indiscriminada para evitar la creciente aparición de resistencias, lo que conlleva una pérdida de su utilidad clínica.

Infecciones del tracto urinario
Fue la primera indicación y una de las más importantes. Las características de las quinolonas que las hacen ideales para este tipo de infecciones son: excreción renal activa, alcanzando altas concentraciones en orina, tejido renal y tejido prostático; vida media larga; efecto bactericida frente a la mayoría de los patógenos urinarios; posibilidad de administración oral; prevención de la bacteriemia secundaria; no inducen resistencias plasmídicas y no alteran la flora normal del intestino y vagina. Son muy útiles para la profilaxis de las infecciones urinarias recidivantes en la mujer.

Las quinolonas de primera generación están indicadas en el tratamiento y en la profilaxis de las infecciones urinarias no complicadas como las cistitis en el medio extrahospitalario.

Las quinolonas de segunda generación son útiles para tratar infecciones urinarias complicadas o no, sobre todo las que afectan al parénquima renal y a la próstata. El norfloxacino es menos eficaz que el resto de las quinolonas de segunda y tercera generación y se debe emplear para el tratamiento empírico de las infecciones urinarias no complicadas (cistitis) en el medio extrahospitalario, como profilaxis en la infección urinaria recurrente, tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes de riesgo y ante la retirada de catéteres urinarios. El resto de las fluorquinolonas de segunda y tercera generación hay que reservar para el tratamiento empírico de las infecciones urinarias en pacientes que requieren hospitalización (pielonefritis aguda) y en infecciones urinarias complicadas y nosocomiales.

El ciprofloxacino y el ofloxacino constituyen el tratamiento de elección en la prostatitis aguda y crónica.

Infecciones gastrointestinales, hepatobiliares e intraabdominales
Las fluorquinolonas están indicadas para el tratamiento de la mayoría de las diarreas inflamatorias del adulto que requieran antibioterapia por persistencia de los patógenos y los síntomas más allá de 24 a 48 horas o por el estado grave del paciente. Los ácidos nalidíxico y

pipemídico se han usado además para la erradicación de portadores.

Las fluorquinolonas norfloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino y pefloxacino son muy eficaces en el tratamiento de las infecciones sistémicas producidas por especies de *Salmonella* (fiebre entérica por *Salmonella* y fiebre tifoidea), ya que penetran en los macrófagos erradicando la *Salmonella*, que es un patógeno intracelular.

Las fluorquinolonas de segunda generación (ciprofloxacina, norfloxacina y ofloxacino) son de elección para la profilaxis y el tratamiento de la diarrea del viajero, pues son activas contra las etiologías más frecuentes.

Las quinolonas permiten hacer una descontaminación selectiva del tracto digestivo frente a bacilos Gram– aerobios en pacientes neutropénicos disminuyendo la incidencia de infecciones por estos y son efectivas en la profilaxis antibiótica de la peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis hepática.

Infecciones de piel y tejidos blandos
Los agentes etiológicos más comunes de las infecciones cutáneas son *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*, bacterias Gram+ que pueden ser cubiertas por las fluorquinolonas. El ciprofloxacino y el levofloxacino han demostrado su utilidad en el tratamiento de las infecciones cutáneas no complicadas.

Las quinolonas son muy útiles, además, en infecciones en las que estén implicadas bacterias Gram– aerobias como en pacientes diabéticos con enfermedad vascular, escaras de decúbito y heridas quirúrgicas. Sin embargo, en muchos de estos casos puede intervenir una flora mixta siendo necesario asociarlas a otros antimicrobianos.

Infecciones osteoarticulares
Las quinolonas son muy útiles en el tratamiento de las osteomielitis crónicas, postraumáticas y postquirúrgicas, que suelen ser infecciones mixtas por *Staphylococcus*, *Pseudomonas* y otras bacterias Gram– y anaerobios. El más empleado ha sido el ciprofloxacino. En ocasiones es necesaria la asociación con rifampicina.

Enfermedades de transmisión sexual e infecciones urogenitales
El ciprofloxacino y el ofloxacino en dosis únicas son eficaces para el tratamiento de la infección gonocócica no complicada producida por *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinasa, logrando erradicar la infección no sólo uretral o cervical sino también faríngea y anorrectal. La aparición de resistencias del gonococo a las nuevas quinolonas es rara, aunque ya se han descrito cepas resistentes.

El ofloxacino tiene buena actividad frente a *Chlamydia trachomatis*, por lo que se utiliza en la uretritis y cervicitis producida por este germen. Las quinolonas están indicadas en el tratamiento de las orquiepididimitis y en el chancro blando.

Infecciones sistémicas graves (sepsis, endocarditis y meningitis)
Las quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino y pefloxacino), inicialmente por vía intravenosa y después oral, son útiles solas o en asociación para el tratamiento de las infecciones graves, especialmente las sepsis por gramnegativos tanto extra como intrahospitalarias. En pacientes oncohematológicos con neutropenia y fiebre, la asociación de ciprofloxacino con piperacilina o aminoglucósidos es muy efectiva.

Infecciones respiratorias de vías altas y otorrinolaringológicas
Con el fin de evitar la aparición de resistencias, se deben reservar para cuando se aíslen bacterias resistentes a los tratamientos clásicos como penicilinas, aminopenicilinas, cefalosporinas de segunda generación y macrólidos o cuando los pacientes presentan mala evolución con el tratamiento inicial. El ciprofloxacino es eficaz para el tratamiento de las otitis medias crónicas y en las otitis externas invasivas producidas por *Pseudomona aeruginosa.*

Infecciones respiratorias de vías bajas
Las fluorquinolonas están indicadas en los tratamientos de las reagudizaciones de la bronquitis crónica y de las infecciones pulmonares en los pacientes con fibrosis quística. El advenimiento de las quinolonas de tercera y, sobre todo, de cuarta generación, activas contra prácticamente todos los gérmenes que causan neumopatías agudas (incluyendo gérmenes "atípicos", anaerobios y *Streptococcus pneumoniae* resistente) y que son fáciles de administrar, ha hecho que se considere entre sus indicaciones la neumonía no grave adquirida en la comunidad. Sin embargo, no se recomienda su uso indiscriminado ya que no ofrecen especiales ventajas sobre las penicilinas o macrólidos empleados tradicionalmente.

Las quinolonas de segunda generación pueden ser válidas en el tratamiento de neumopatías hospitalarias cuando se sospecha o se conoce que el agente es un bacilo Gram–. Otra indicación importante de las quinolonas es el tratamiento de la tuberculosis, asociadas a otras drogas.

Empleo en niños
En algunos casos puede estar indicado el empleo de un ciclo corto de quinolonas en niños: el ácido nalidíxico empleado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario en niños mayores de tres meses, el ciprofloxacino en infecciones por *Pseudomonas* en niños con fibrosis quística del páncreas en mayores de cinco años, en la profilaxis y el tratamiento del ántrax y en el tratamiento de diarrea por *Shigella* multirresistente.

Efectos adversos

Las quinolonas son antimicrobianos bien tolerados, con un perfil de seguridad similar para todos los componentes del grupo. Los efectos adversos pueden afectar al

aparato digestivo, SNC, piel, riñón, sistema musculoesquelético y sistema cardiovascular. En la mayoría de los casos, estos efectos son leves y reversibles tras suspender la administración del fármaco.

Las alteraciones gastrointestinales se producen entre el 5% al 13% de los pacientes y se manifiestan como náuseas, vómitos, pérdida del apetito, dispepsia, alteración del gusto, dolor abdominal y diarrea. Estas manifestaciones las producen todas las quinolonas y suelen ser leves y reversibles.

Los efectos sobre el SNC se producen en el 0,9% al 7,4% de los pacientes, son reacciones de tipo neuroexcitatorio. Pueden ocasionar cefalea, mareos leves, insomnio, fatiga, confusión, nerviosismo y agitación. Hay que tener en cuenta su uso en pacientes propensos a las convulsiones por enfermedades neurológicas previas (epilepsia, tumores cerebrales, arterioesclerosis, hipoxemia cerebral, alteraciones metabólicas, etc.), ya que pueden desencadenar crisis convulsivas. Dado que pueden alterar el tiempo de reacción y el sentido de alerta, es necesario advertir a los pacientes que conducen vehículos o manejan maquinaria peligrosa.

Las manifestaciones cutáneas por reacciones alérgicas son infrecuentes (0,4% a 2,2%). En general, son leves o moderadas y ceden al suspender el tratamiento. La hipersensibilidad es cruzada entre las diferentes quinolonas. Pueden producir eritema, urticaria, prurito y erupciones por fotosensibilidad.

En cuanto a manifestaciones osteoarticulares, las quinolonas en animales de experimentación producen lesiones de los cartílagos de conjunción irreversibles y anomalías esqueléticas. Por este motivo no se aconseja su uso en niños y adolescentes en periodo de crecimiento, gestantes o madres lactantes.

En el aparato urinario pueden producir elevación de los niveles de creatinina (0,2% a 1%). Excepcionalmente, aparecen cristaluria y fallo renal.

Otros efectos adversos son hipotensión, taquicardia, elevación moderada de las transaminasas, eosinofilia, neutropenia y trombocitopenia. Además, producen prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, por lo que no deben usarse en pacientes con síndromes congénitos o adquiridos de prolongación de QT.

Interacciones

Las quinolonas, cuando se administran por vía oral, interaccionan con cationes divalentes o trivalentes reduciéndose su absorción intestinal y su biodisponibilidad hasta el 50%. Se citan como ejemplos los antiácidos que contengan magnesio o aluminio, sucralfato (gran contenido en aluminio), calcio, hierro, zinc, etc. En pacientes en los que sea necesario disminuir la acidez gástrica, se pueden emplear antagonistas de receptores de histamina (cimetidina, ranitidina o famotidina) o intentar distanciar las tomas de antiácidos y quinolona.

También interaccionan con la teofilina, la cafeína y los opiáceos aumentando la actividad de estos en su eliminación. El moxifloxacino, especialmente indicado en patología respiratoria, no interacciona con teofilina.

La combinación de quinolonas con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) potencian la capacidad de éstas para producir convulsiones.

Algunas quinolonas producen un aumento del efecto anticoagulante de la warfarina, por lo que se recomiendan controles frecuentes del INR si se administran conjuntamente.

Dado que las quinolonas prolongan el intervalo QT en el electrocardiograma, hay que valorar cuidadosamente la administración concomitante de algunos antiarrítmicos.

ACTIVIDADES ENFERMERAS

Precauciones para una correcta administración de quinolonas

- **Hay que manejarlas con cuidado en pacientes con historia de epilepsia o convulsiones.**
- **Se deben separar las tomas de los fármacos que contengan cationes divalentes como los antiácidos.**
- **Como norma general, no se utilizarán durante el embarazo, lactancia y en niños y adolescentes.**
- **Hay que evitar la exposición al sol para que no aparezca fotosensibilidad tras su administración.**
- **La asociación de quinolonas en pacientes que toman AINE puede favorecer la aparición de convulsiones.**

OTROS AGENTES PARA INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Nitrofurantoína

La nitrofurantoína es un derivado del nitrofurano con acción bactericida que interfiere con varios procesos enzimáticos implicados en la respiración celular, en el metabolismo glucídico y en la síntesis de la pared bacteriana.

Es activo frente a bacilos Gram–, fundamentalmente enterobacterias. También cubre cocos Gram+ como estafilococos y enterococo.

Farmacocinética
Se administra por vía oral y sólo alcanza concentraciones terapéuticas en el tracto genitourinario. Se une en un 50% a proteínas plasmáticas, se metaboliza en la mayoría de los tejidos y se elimina inalterada en la orina el 40% de la dosis administrada, tiñéndola de color amarillo o marrón. La dosis habitual es 50-100 mg por vía oral cada ocho horas (comprimidos) o seis horas (suspensión).

Efectos adversos
Los efectos adversos son frecuentes y pueden revestir gravedad. Se producen con más frecuencia en pacientes mayores de 50 años y en tratamientos prolongados.

Los más importantes son alteraciones digestivas como náuseas, vómitos, anorexia y, ocasionalmente, dolor abdominal o diarrea. Pueden aparecer alteraciones neurológicas (neuropatía periférica y parestesias), alteraciones respiratorias (disnea, reacciones pulmonares crónicas por hipersensibilidad y, raramente, depresión respiratoria), mialgias, artralgias, hepatitis, ictericia colestática, cristaluria, urticaria, dermatitis por fotosensibilidad, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, excepcionalmente reacción anafiláctica.

Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave.

Interacciones
Su administración concomitante con ácido nalidíxico puede inhibir el efecto antibacteriano de éste. Los anticolinérgicos que disminuyen la motilidad intestinal potencian su toxicidad al aumentar su biodisponibilidad. También reducen los niveles plasmáticos de fenitoína al inducir su metabolismo hepático.

Indicaciones:
Está indicada en el tratamiento de la infección urinaria no complicada en la mujer (cistitis), en la profilaxis de la infección urinaria recurrente en la mujer y como profilaxis en instrumentaciones urológicas.

RESUMEN

- Las sulfamidas son unos de los primeros fármacos que se emplearon como antimicrobianos, aunque hoy en día su uso es bastante restringido debido a la aparición de resistencias y a que su acción in vivo es conseguida, en general, más rápidamente con otros antimicrobianos.
- Las sulfamidas se utilizan, fundamentalmente, en el tratamiento de infecciones del tracto urinario provocadas por cepas sensibles por vía oral, aunque también en otras alteraciones como infecciones por Nocardia, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y artritis reumatoide. Los efectos adversos que aparecen con más frecuencia son alteraciones digestivas, seguidos de reacciones de sensibilización, sobre todo a nivel cutáneo, si bien pueden aparecer otros que son raros pero graves como alteraciones hemáticas o renales.
- Se debe recomendar al paciente que durante la administración de sulfamidas la ingestión de agua sea abundante para evitar complicaciones renales. Por otro lado, hay que tener precaución cuando la extensión de la administración por vía tópica es grande, ya que se pueden producir niveles plasmáticos elevados y aparecer manifestaciones tóxicas.
- No es recomendable usar estos fármacos en personas con hipersensibilidad a las sulfamidas, en mujeres embarazadas y en bebés menores de dos meses por la posibilidad de que se produzca kernicterus.
- El trimetoprim es un antibacteriano que impide la síntesis de ácido folínico bacteriano. Se administra por vía oral en la profilaxis y tratamiento de infecciones genitourinarias y urinarias.
- Algunas sulfamidas como el sulfametoxazol se combinan con el trimetoprim para su utilización terapéutica y a la combinación se la denomina cotrimoxazol. Al administrar conjuntamente trimetoprim con una sulfamida se interrumpe la síntesis microbiana de ácido folínico (forma activa del ácido fólico) en dos niveles distintos potenciándose la acción antibacteriana y reduciéndose la posibilidad de aparición de resistencias. Es una asociación de amplio espectro de actividad antimicrobiana que se usa en clínica en el tratamiento de infecciones del tracto urinario provocadas por bacterias sensibles, en neumonía por *Pneumocystis carinii,* infecciones del oído, bronquitis y gonorrea, principalmente.

RESUMEN (continuación)

- Las quinolonas son antimicrobianos bactericidas que, junto a los antibióticos betalactámicos, constituyen una de las familias de antimicrobianos más utilizadas tanto en el medio hospitalario como en el extrahospitalario. Son un grupo de fármacos muy numeroso, clasificándose en cuatro generaciones en función de su espectro de actividad.
- Las quinolonas actúan, fundamentalmente, inhibiendo a las topoisomerasas bacterianas, enzimas que controlan el superenrollamiento y desenrollamiento del ADN. Impiden la replicación y la transcripción y, por tanto, la síntesis de proteínas necesarias para la reparación, crecimiento y reproducción de la bacteria. Además, su inhibición hace que el ADN no pueda adquirir su estructura de círculo cerrado superenrollado, expandiéndose y no teniendo sitio dentro de la bacteria. Así mismo, activan exonucleasas que degradan al ADN atacado por las quinolonas.
- Las quinolonas son agentes muy efectivos por vía oral frente a un buen número de infecciones, sobre todo por Gram–, aunque también por algunos Gram+ y anaerobios, por lo que sus aplicaciones clínicas son muy extensas. Así, se emplean mucho en infecciones del tracto urinario, pero también en infecciones gastrointestinales, hepatobiliares e intraabdominales, de piel y tejidos blandos, osteoarticulares, de vías respiratorias, infecciones sistémicas graves y enfermedades de transmisión sexual.
- En general, son bien toleradas, aunque pueden producir efectos adversos que afectan al aparato digestivo, SNC, piel, riñón, sistema musculoesquelético y sistema cardiovascular, siendo los más frecuentes los gastrointestinales.
- Hay que recomendar al paciente que separe las tomas de los fármacos que contengan cationes divalentes, como los antiácidos, al menos dos horas e impedir el consumo de AINE, ya que se puede favorecer la aparición de convulsiones. Es necesario evitar la exposición al sol para que no aparezca fotosensibilidad tras su administración.
- La nitrofurantoína es un fármaco con acción bactericida que interfiere con varios procesos enzimáticos implicados en la respiración celular, en el metabolismo glucídico y en la síntesis de la pared bacteriana.
- Se administra por vía oral sobre todo en el tratamiento de la infección urinaria no complicada en la mujer. Los principales efectos adversos que produce son alteraciones digestivas como náuseas y vómitos. Se debe advertir al paciente que este fármaco tiñe la orina de color marrón.

BIBLIOGRAFÍA

- Brunton LL, Lazo JS, Parker Kl. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. Madrid: Interamericana; 2006.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. 2ª ed. Madrid: CGCOF; 2003.
- Gobernado M, Salavert M, Santos M. Quinolonas en antimicrobianos en medicina. Sociedad Española de Quimioterapia. Barcelona: Prous Science; 1999.
- Lilley LL, Aucker R, Lake R. Farmacología en enfermería. Enfermería Mosby 2000, Vol. X. Madrid: Harcourt; 2000.
- Martín MI, Aleixandre A, Lorenzo P. Sulfonamidas. Trimetoprim-sulfametoxazol. Quinolonas y antisépticos urinarios. En: Velasco A, Lorenzo P, Serrano J, Trelles A, Velázquez F. Farmacología. 16ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1992.
- Martínez C. Sulfamidas, quinolonas y antisépticos urinarios. En: Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Serie Manuales de Enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT. Guía de terapéutica antimicrobiana. 12ª ed. Barcelona: Masson; 2002.
- Sanford JP. Guía Sanford de terapéutica antimicrobiana 2000. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2000.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.
- Wals MD. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002.

39 Fármacos antivirales

María José García Meseguer

Objetivos

- Describir la estructura de los virus y su proceso de replicación.
- Identificar los principales problemas a los que se enfrenta la terapia antiviral.
- Conocer las principales características farmacológicas de los antivíricos activos frente a herpesvirus y retrovirus.
- Indicar las recomendaciones actuales sobre el uso de retrovirales.
- Definir el concepto de interferón y establecer su utilidad como antivírico.

INTRODUCCIÓN

Los virus son elementos genéticos que para multiplicarse deben alcanzar una célula en la que se puedan replicar, denominada hospedador. Se diferencian de otros elementos genéticos, como los plásmidos, en que presentan una forma extracelular que les permite transmitirse fácilmente de un hospedador a otro.

Cuando un genoma vírico se introduce y se reproduce en una célula hospedadora, el proceso se denomina infección vírica. El que un virus pueda causar enfermedad depende, en muchos casos, de la célula hospedadora y de las condiciones ambientales.

VIRUS. GENERALIDADES

Los virus pueden tener como material genético ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), monocatenarios o bicatenarios. El ácido nucleico está rodeado por una cubierta proteica o cápside y, ocasionalmente, por otros componentes macromoleculares.

A la estructura compuesta por el ácido nucleico vírico más la cápside (y, en su caso, el resto de componentes macromoleculares) se la denomina virión. Ésta es la forma extracelular del virus, es decir, aquella mediante la cual el genoma vírico se transporta de la célula en la que ha sido producido a otra célula donde el ácido nucleico vírico será introducido para su replicación y, por tanto, provocar en esta última una infección.

Pese a la diversidad de estructura genómica, la mayoría de los virus también cumple el dogma central de la biología: toda la información genética va en el sentido del ácido nucleico a la proteína y, por lo tanto, sea cual sea su estructura genómica, se debe producir ARN mensajero (ARNm) que pueda ser traducido en los ribosomas del hospedador.

La incapacidad de los viriones de mantener por sí solos su ciclo de crecimiento y reproducción obliga a parasitar a la célula hospedadora, de la que utiliza diferentes mecanismos bioquímicos. Éste es el principal problema al que se enfrenta el desarrollo de la terapia antiviral, ya que es muy difícil que los fármacos actúen de forma selectiva sobre el virus sin afectar a la célula hospedadora. No obstante, la investigación básica y clínica en las últimas décadas se está desarrollando de forma importante debido, en gran medida, a la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

MECANISMOS DE REPLICACIÓN VÍRICA

Para facilitar la comprensión del mecanismo de acción de los fármacos antivíricos se hará una breve referencia a la esencia de la replicación vírica.

El virus tiene que lograr que la célula viva que actúa de hospedador sintetice todos los compuestos esenciales que son necesarios para producir más partículas víricas. Estos componentes deben ser luego ensamblados en la estructura adecuada y los nuevos viriones tendrían que escapar de la célula e infectar a otras células.

En virus con ADN, generalmente, se produce la entrada del material genético vírico en el núcleo de la célula hospedadora, donde sucede la replicación y la transcripción a ARNm a través de la ADN polimerasa vírica y la ARN polimerasa de la célula hospedadora. A continuación, en los ribosomas de esta célula se traduce el ARNm vírico en proteínas específicas del virus, finalizando el proceso con el ensamblaje de los componentes víricos y la liberación de los viriones mediante la lisis celular. Algunos ejemplos de este tipo son los virus causantes de viruela, varicela, herpes zóster, hepatitis B, conjuntivitis y verrugas.

En virus con ARN, es frecuente que el material genético vírico sirva como ARNm, que se traduce directamente en los ribosomas de la célula hospedadora sin estar implicado, en este caso, el núcleo de la célula en la replicación. El ensamblaje y liberación de los viriones se produce de forma similar al caso anterior. Ejemplos de enfermedades producidas por infecciones de virus de ARN son la rubéola, la rabia, la poliomielitis, la meningitis, la influenza y el sarampión.

Un último tipo de virus, los retrovirus, contienen, además de ARN, enzimas específicas como la transcriptasa inversa, que produce ADN vírico a partir de ARN vírico. Este ADN vírico sintetizado se integra en el genoma de la célula hospedadora y sigue el proceso de replicación de forma análoga al visto para virus de ADN. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) causante del SIDA y de las leucemias de células T merece especial atención en este grupo. La terapia antivírica actual consiste en la inhibición de alguna de las etapas necesarias para la replicación del virus. Desde un punto de vista práctico, se clasificarán los fármacos antivíricos como se muestra en la Tabla 1. Algunos ejemplos de indicaciones terapéuticas y dosificación de los diferentes antivíricos en adultos se presentan en la Tabla 2.

FÁRMACOS CONTRA HERPESVIRUS

Los herpesvirus son un grupo de virus con ADN bicatenario que causan una amplia variedad de enfermedades en humanos. Entre ellos, se incluyen el virus de la

varicela zóster (VVZ), el virus del herpes simple (VHS) y el citomegalovirus (CMV). La infección por herpes simple tipo 1 provoca enfermedades en boca, cara, piel, esófago o cerebro y por herpes simple tipo 2 suele ocasionar problemas en genitales, recto, piel, manos o meninges. Varios herpesvirus son tumorales, como el virus de Epstein-Barr (VEB), que produce linfoma de Burkitt. Éste fue uno de los primeros tipos de cáncer humanos que se relacionaron con estos elementos genéticos. Una característica interesante de este grupo de virus es su capacidad para permanecer latentes en el organismo hospedador durante largos periodos de tiempo y activarse sólo bajo condiciones de estrés.

Tabla 1. Clasificación de fármacos antivíricos

FÁRMACOS CONTRA HERPESVIRUS

Aciclovir
Ganciclovir
Foscarnet
Idoxuridina
Trifluoridina
Brivudina
Famciclovir

OTROS ANTIVÍRICOS

Amantadina
Rimantadina
Ribavirina
Oseltamivir
Zanamivir
Interferones

FÁRMACOS CONTRA RETROVIRUS

Inhibidores de la transcriptasa inversa
Zidovudina
Didanosina
Zalcitabina
Lamivudina
Estavudina
Abacavir
Tenofovir
Emtricitabina
Nevirapina
Delavirdina
Efavirenz

Inhibidores de la proteasa
Saquinavir
Ritonavir
Indinavir
Nelfinavir
Lopinavir
Atazanavir
Emprenavir
Fosaprenavir

La mayoría de los fármacos de este grupo son compuestos análogos a los precursores de ADN y su mecanismo de acción consiste básicamente en la inhibición de la síntesis de ADN vírico.

Uno de los primeros compuestos que iniciaron la terapia antivírica con una selectividad eficaz fue aciclovir, útil en el tratamiento de la varicela y en infecciones por VHS. También es efectivo como profilaxis en pacientes que serán tratados con inmunosupresores o radioterapia o en aquellos con recurrencias frecuentes por herpesvirus. Se puede administrar por vía oral, intravenosa o tópica y, en general, son mínimos los efectos indeseables.

Ganciclovir es un antivírico que presenta reacciones adversas importantes como depresión de la médula ósea y potencial carcinógeno, por lo que se reserva su uso para infecciones por CTV especialmente graves, donde se administra por vía intravenosa.

Foscarnet es un fármaco que se emplea en la retinitis por CTV en infusión intravenosa en pacientes inmunodeprimidos y también en las infecciones por herpesvirus resistentes a aciclovir. Puede producir como efecto adverso nefrotoxicidad grave.

Tabla 2. Algunos ejemplos de indicaciones terapéuticas y dosificaciones usuales en adultos

VIRUS	FÁRMACO	INFECCIÓN/DOSIS/VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Herpes simple (VHS)	Aciclovir	Infección genital 200 mg/4 h – 400 mg/8 h (oral) Infección cutáneo-mucosa 400 mg/8 h (oral) Encefalitis 10 mg/kg/8 h (IV)
Varicela zóster (VVZ)	Aciclovir	Varicela 800 mg/4 h (oral) Neumonía 800 mg/4 h (oral) Herpes zóster 800 mg/5 h (oral)
Citomegalovirus (CTV)	Ganciclovir	Retinitis Introducción: 5 mg/kg/12 h (IV) Mantenimiento: 6 mg/kg/24 h (IV)
	Foscarnet	Introducción: 60 mg/kg/8 h (IV) Mantenimiento: 90 mg/kg/24 h (IV)
Retrovirus	Zidovudina	VIH 200 mg/8 h (oral o IV)

FÁRMACOS CONTRA RETROVIRUS

Los retrovirus son los agentes causales de algunos tipos de cáncer y del SIDA, y, a causa del gran problema de salud pública que este último está suponiendo desde su descubrimiento, son muy numerosos los trabajos de investigación que se están desarrollando en busca de una terapéutica eficaz.

Como ya se ha comentado anteriormente, fuera de la célula los viriones son metabólicamente inertes, sin embargo, algunos de ellos contienen enzimas que tienen funciones en el proceso de infección dando lugar a una replicación poco común, como es el caso de los retrovirus. El término retro significa "hacia atrás" y el nombre hace referencia a que parecen tener un modo inverso de replicar el ácido nucleico.

Los retrovirus contienen ARN en su genoma y se replican en la célula usando ADN como intermediario. Para ello, estos virus poseen una enzima llamada transcriptasa inversa, que se encarga de transcribir la información del ARN del virus invasor a un ADN intermediario, que se traduce en proteínas bioquímicamente inertes. Una proteasa específica del virus convierte cada una de estas proteínas en varias funcionales mediante su escisión en el lugar adecuado. Dado que tanto la transcriptasa inversa como la proteína específica del virus no existen en el hospedador, constituyen un buen objetivo en la intervención quimioterápica. La utilización combinada de fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa ha transformado el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Ver Imagen 1).

La zidovudina, también llamada azidotimidina o AZT, fue el primer fármaco empleando contra el VIH y, en la actualidad, aunque se han descubierto otros principios activos eficaces, su uso terapéutico continúa vigente tanto en el tratamiento como en la prevención del SIDA. Este inhibidor de la transcriptasa inversa disminuye la respuesta a la infección con el uso crónico debido a la rápida mutación del virus. Se puede administrar por vía oral e intravenosa.

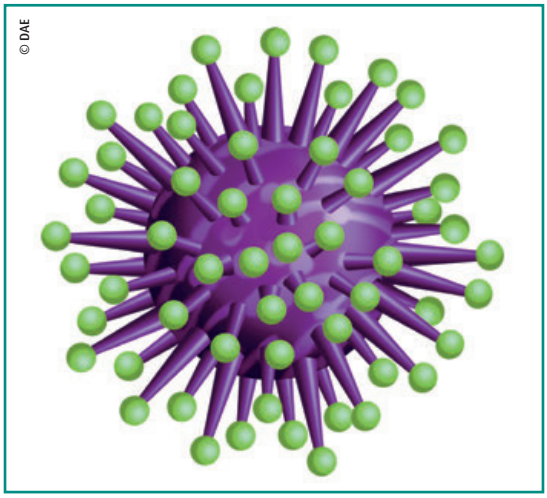


Imagen 1. Esquema del virus de la inmunodeficiencia humana (SIDA)

Las reacciones adversas del AZT son las alteraciones hematológicas, siendo la anemia y la neutropenia las más frecuentes, en especial, con el uso prolongado del fármaco. Otros efectos indeseados incluyen erupciones cutáneas, fiebre, cefaleas, hepatotoxicidad e insomnio y se ha comprobado en estudios realizados con voluntarios sanos expuestos al virus que el uso profiláctico sólo se asocia con reacciones adversas menores y reversibles.

La didanosina es el segundo fármaco que se ha utilizado en el tratamiento del SIDA y también inhibe la transcriptasa inversa. Es una buena alternativa en pacientes que no toleran la zidovudina o cuando el virus se vuelve resistente a este fármaco. Se administra por vía oral y produce como efectos secundarios depresión de la médula ósea, aunque menos intensa que con la zidovudina. Se han descrito otras reacciones adversas frecuentes como: pérdida sensitiva en los pies y pancreatitis, ambas dependientes de la dosis. Otros efectos indeseados menos habituales descritos son trastornos intestinales, cefalea e insomnio.

La zalcitabina es otro inhibidor de la transcriptasa inversa utilizado en el tratamiento del SIDA, su efecto secundario más frecuente es neuropatía periférica. Se administra por vía oral y también se han descrito, aunque con menor frecuencia, alteraciones hematológicas y pancreatitis. Cefalea, náuseas, fiebre y úlceras bucales son otros efectos secundarios.

El desarrollo de inhibidores de las proteasas como indinavir, saquinavir y ritonavir ha supuesto un gran avance en la efectividad de los tratamientos contra el VIH. Se administran por vía oral y todos pueden producir alteraciones digestivas como vómitos, diarrea y náuseas. Se han descrito otras reacciones adversas con el uso de saquinavir y ritonavir como es el incremento de las transaminasas en sangre. Se ha llegado a un consenso sobre la utilización del tratamiento antirretroviral que se resume en la Tabla 3.

Tabla 3. Recomendaciones sobre el uso de antirretrovirales

• El objetivo deseable tiene que ser disminuir la viremia por debajo de los límites de detección
• Utilizar la terapia triple para alcanzar este objetivo con el menor número posible de fármacos
• Iniciar el tratamiento lo antes posible
• Plantearse estrategias terapéuticas a largo plazo, debido a la probable aparición de resistencias
• El cuidado de los pacientes es recomendable que sea llevado a cabo por personal con experiencia suficiente y medios adecuados

Resumen actualizado de la Conferencia de Consenso del Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

En la actualidad, el tratamiento farmacológico del SIDA se realiza asociando dos o más fármacos, ya que se ha comprobado que el tratamiento combinado tiene mejores resultados que la clásica monoterapia. La politerapia con fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa aumenta la eficacia y disminuye el riesgo de aparición de resistencias.

Es conveniente individualizar la terapia farmacológica en pacientes con SIDA en función de la carga viral, el recuento de linfocitos CD4 y los antecedentes de resistencia y efectos tóxicos en el tratamiento previo. Finalmente, anotar que, aunque no se conoce ningún remedio para la infección por el VIH, la investigación es muy intensa en este campo, tanto en quimioterapia como en producción de vacunas. Sin embargo, la variación genética del virus ha dificultado hasta ahora el desarrollo de una vacuna contra el SIDA.

OTROS ANTIVÍRICOS

La amantadina inhibe la penetración del virus en la célula huésped. Se usa, al igual que la rimantadina, en la prevención y tratamiento de infecciones causadas por el virus de la gripe tipo A, pero no tiene ninguna acción sobre el tipo B. Los efectos indeseados a dosis bajas son poco frecuentes y poco graves: vértigo, insomnio y alteración del habla, aunque a dosis altas se han descrito alteraciones cardiacas, hipotensión ortostática, psicosis y retención urinaria.

Aunque no se conoce bien su mecanismo de acción, la ribavirina es un antivírico de amplio espectro frente a virus de ADN y virus de ARN. Se utiliza en aerosol para tratar la infección causada por el virus respiratorio sincitial y también parece ser efectivo por esta vía contra algunas cepas del virus de la gripe (*influenza* A y B) si el tratamiento se inicia en las primeras 24 horas. Por esta vía puede provocar erupciones cutáneas e irritación conjuntival.

Los interferones son sustancias proteicas antivíricas cuya síntesis se produce como respuesta a la infección de ciertos virus en el organismo humano, impidiendo la multiplicación del virus en las células normales.

La función de estas proteínas sintetizadas consiste en inhibir la traducción del ARNm vírico en proteínas víricas y, por tanto, detienen la reproducción del virus. En la actualidad son obtenidos mediante ingeniería genética. Existen al menos tres tipos de interferón (α, ß, γ), con distintos subtipos, que se emplean como fármacos antivíricos frente a la hepatitis B, al sarcoma de Kaposi y a la hepatitis C, además de otras aplicaciones. Sus efectos adversos incluyen: cefalea, fiebre, mialgias (las menos graves) y además se ha descrito depresión de la médula ósea, trastornos cardiovasculares, tiroideos y alteraciones hepáticas.

RESUMEN

- **Los virus son elementos genéticos que para multiplicarse necesitan alcanzar una célula hospedadora; cuando esto sucede se le denomina infección. Pueden tener como material genético ADN o ARN y debido a que el virus utiliza toda la maquinaria de síntesis de la célula hospedadora, es muy difícil la selectividad en la terapia antiviral.**
- **Los herpesvirus son un grupo de virus de ADN que causan una amplia variedad de enfermedades en humanos y entre ellos se incluyen el herpes simple. Aciclovir, ganciclovir y foscarnet son algunos ejemplos de antivíricos que se utilizan contra este grupo.**
- **Los retrovirus son los agentes causales de algunos tipos de cáncer y del SIDA; los fármacos antirretrovirales empleados son: inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa.**
- **En la actualidad, el tratamiento farmacológico del SIDA se realiza asociando dos o más fármacos de los grupos citados, ya que se ha comprobado que el tratamiento combinado tiene mejores resultados que la monoterapia.**
- **Dentro del grupo de otros antivíricos destaca la amantadita, para la prevención y tratamiento de infecciones causadas por el virus de la gripe tipo A, y los interferones, que se administran en patologías como la hepatitis B, al sarcoma de Kaposi y a la hepatitis C, entre otras.**

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Echevarría S, Mediavilla A. Fármacos antivíricos. En: Flórez J. Farmacología humana. 4ª ed. Barcelona: Masson SA; 2003.
- Martínez C. Fármacos antivíricos. En: Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

40 Fármacos antifúngicos

Paloma Huerta Cebrián

Objetivos

- Diferenciar los principales grupos de fármacos antifúngicos.
- Conocer las principales características farmacológicas de los diferentes antimicóticos.
- Identificar las reacciones adversas más frecuentes que aparecen como consecuencia del tratamiento antimicótico.
- Recomendar medidas adecuadas para facilitar la absorción oral de algunos de estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos antifúngicos o antimicóticos son compuestos utilizados en el tratamiento de las infecciones causadas por hongos, aunque alguno de ellos posee acciones sobre otros agentes capaces de causar infecciones en el hombre (bacterias y/o protozoos).

Los antifúngicos pueden tener efecto fungicida o fungistático, según destruyan o detengan el crecimiento de los hongos. El tratamiento de las micosis es más complicado que el de las infecciones bacterianas debido a que las micosis superficiales se encuentran en la piel y faneras con escasa o nula vascularización, y las micosis profundas producen respuestas granulomatosas que impiden una buena penetración del fármaco, con el inconveniente de que los fármacos antimicóticos son, en general, poco solubles y los hongos son células en crecimiento lento.

MICOSIS. GENERALIDADES

Según la localización de la infección, las micosis se clasifican en superficiales (entre las que se pueden citar las dermatofitosis o tiñas y las infecciones superficiales por cándidas) y profundas o sistémicas (subcutáneas, viscerales y diseminadas). Algunos hongos, como, por ejemplo, cándidas, pueden producir infección tanto a nivel superficial como sistémico (Ver Tabla 1). Las infecciones superficiales deben ser tratadas con agentes locales o con compuestos sistémicos que se concentren en cantidades útiles en el lugar de la infección.

El tratamiento con antifúngicos tópicos está indicado en las formas localizadas no inflamatorias de *tinea corporis* (tiña), *cruris, facialis, manuum* y *pedis,* en la mayoría de los casos de infecciones cutáneas por *Malassezia furfur* y en candidiasis cutáneas y de mucosa oral y vaginal en los pacientes inmunocompetentes.

En las infecciones sistémicas, el tratamiento deberá ser general, a menudo muy prolongado y a veces con numerosas reacciones adversas. Las micosis profundas o viscerales pueden ser producidas por hongos patógenos o por hongos oportunistas, estos últimos en general no inducen enfermedad, pero pueden hacerlo en personas inmunodeprimidas. El tratamiento sistémico por vía oral será de primera elección en la tinea capitis, en las onicomicosis dermatofíticas o candidiasis y en las formas mucofaríngeas graves de los individuos afectados de candidiasis mucocutánea crónica. A menudo se usan en tiñas inflamatorias o muy extensas, en las dermatofitosis secas hiperqueratósicas de las palmas de las manos y las plantas de los pies, en pacientes inmunodeprimidos y en formas extensas de pitiriasis versicolor.

El tratamiento de las infecciones fúngicas ha experimentado un gran avance en los últimos años, tanto por la incorporación de nuevos grupos farmacológicos, entre los que destacan los triazoles y las alilaminas, como por el desarrollo de nuevas pautas de tratamiento con antimicóticos orales.

Las infecciones micóticas se incrementan en la actualidad, principalmente, en forma secundaria a la utilización de antibióticos de amplio espectro, corticoides, citostáticos e inmunosupresores o en pacientes inmunodeprimidos (Ver Tabla 2).

ANTIFÚNGICOS AZOLES: IMIDAZOLES Y TRIAZOLES

Existen varios antimicóticos derivados de azoles que pueden ser usados por vía tópica y algunos por vía sistémica (oral o IV). Los imidazoles y los triazoles se

Tabla 1. Clasificación de las micosis y agente causal

MICOSIS SUPERFICIALES	HONGO	MICOSIS PROFUNDAS	HONGO
Dermatofitosis o tiñas	• *Mycrosporum canis* • *Trichophyton mentagrophytes* • *Epidermophyton flocosum*	Hongos patógenos • Histoplasmosis • Coccidioidomicosis • Esporotricosis • Blastomicosis	• *Histoplasma capsulatum* • *Coccidioides immitis* • *Sporothix schenckii* • *Blastomyces dermatitides*
Pitiriasis versicolor	• *Malassezia furfur*	Hongos oportunistas • Criptococosis • Candidiasis • Aspergilosis • Mucormicosis	• *Cryptococcus neoformans* • *Candida parapsilosis* • *Aspergillus fumigatus* • *Mucor*
Candidiasis	• *Candida albicans* • *Candida tropicalis*		

Tabla 2. Clasificación de fármacos antifúngicos

CLASIFICACIÓN	USO
Azoles	
Imidazoles:	
Ketoconazol	Sistémico y tópico
Miconazol	Sistémico y tópico
Clotrimazol	Tópico
Bifonazol	Tópico
Econazol	Tópico
Tioconazol	Tópico
Triazoles:	
Fluconazol	Sistémico y tópico
Itraconazol	Sistémico y tópico
Análogos de los nucleósidos	
Griseofulvina	Sistémico
Fluorocitosina	Sistémico
Poliénicos	
Anfotericina B	Sistémico y tópico
Nistatina	Sistémico y tópico
Alilaminas	
Terbinafina	Sistémico y tópico
Otros	
Yoduro de potasio	Sistémico
Ciclopiroxolamina	Tópico
Caspofungina	Sistémico

consideran juntos porque comparten el mismo espectro antimicótico y el mismo mecanismo de acción, aunque los triazoles sistémicos se metabolizan más lentamente y tienen menos efectos sobre la síntesis de esteroides endógenos que los imidazoles.

Desde el comienzo de su empleo, la terapéutica de las dermatomicosis ha cambiado, debido a que poseen un amplio espectro antimicótico, reducen la duración de los tratamientos y el número de aplicaciones por día. Por el momento, existen pocas resistencias a estos antifúngicos.

Los azoles tienen un amplio espectro antimicótico, incluyendo hongos que causan infecciones sistémicas como coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis. Se ha demostrado que los nuevos triazoles (itraconazol y fluconazol) son más activos que el ketoconazol contra hongos como *Aspergillus, Candida albicans*, *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporum canis*, *Paracoccidioides immitis, Sporothix schenckii* y especies *de Trichophyton*. No tienen actividad antibacteriana o antiparasitaria, excepto contra el protozoo *Leishmania major*.

Ketoconazol

El ketoconazol fue el primer antifúngico oral, activo frente a las tres micosis superficiales más frecuentes (dermatomicosis, candidiasis y pitiriasis). También puede utilizarse vía tópica.

Para su absorción oral requiere un medio ácido, por ello interacciona con antiácidos y otros antiulcerosos que modifiquen el pH gástrico. Su distribución es limitada, el 90% circula unido a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, se metaboliza intensamente y los metabolitos se eliminan por heces.

Actúa interfiriendo en el metabolismo del citocromo P-450 del hongo, que bloquea la conversión de lanosterol en ergosterol. Este déficit de ergosterol provoca cambios en la permeabilidad de la membrana que conducen a la muerte de las células micóticas. La similitud del citocromo P-450 del hongo con el de las células hepáticas, suprarrenales, ováricas y testiculares humanas explica las abundantes interacciones y efectos secundarios del ketoconazol.

Es el fármaco de elección para el tratamiento de la blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, *Pseudoalles cheriasis* y *Paracoccidioides* no meníngeas. Es el agente de elección en las candidiasis mucocutáneas crónicas y en las que afectan a la mucosa oral y esofágica, aunque no da buenos resultados en pacientes inmunodeprimidos. También es útil en la tiña resistente a griseofulvina y en la tiña versicolor diseminada.

Entre sus efectos adversos destacan alteraciones gastrointestinales, vértigo, cefalea, fotofobia, leucopenia, erupciones cutáneas y prurito, alteraciones endocrinas, afectación hepática, bien en forma de elevación transitoria y asintomática de las enzimas hepáticas o en forma de hepatitis tóxica. En las mujeres irregularidades menstruales; en varones ginecomastia.

El riesgo de provocar efectos adversos es mayor en tratamientos de más de dos semanas de duración, en pacientes con alteración hepática previa, en alcohólicos y en pacientes tratados previamente con griseofulvina.

Miconazol

El miconazol es un fármaco fungistático de amplio espectro, también derivado imidazólico, que además de la vía tópica puede usarse por vía IV. Es muy tóxico y poco utilizado actualmente, ya que se han sintetizado otros fármacos más potentes y con menos efectos secundarios.

Fluconazol e itraconazol

El fluconazol e itraconazol son triazoles para administración sistémica y tópica. Poseen un espectro antimicótico más amplio que los imidazoles y menores efectos colaterales sobre la biosíntesis de esteroles o sobre la función hepática.

Fluconazol

En el fluconazol, a diferencia del ketoconazol y del itraconazol, su absorción oral no depende de la acidez gástrica y, por tanto, su administración oral es independiente de la ingesta o la existencia de patologías gastrointestinales. Además, puede administrarse por vía parenteral.

Su bajo peso molecular y su carácter hidrosoluble permiten una amplia biodisponibilidad con picos séricos a la hora de la administración. Difunde bien por todo el organismo, al líquido cefalorraquídeo llega una concentración del 50-90% de la plasmática y en saliva, uñas y secreciones vaginales también se encuentran altas concentraciones de fluconazol. Se metaboliza en el hígado y su principal vía de eliminación es por orina de forma lenta.

El fluconazol tiene una gran afinidad por el citocromo P-450 hepático y se puede comportar como fungistático y fungicida.

Está indicado en infecciones sistémicas severas, incluyendo meningitis criptocóccica, candidiasis vaginal, mucosa o sistémica en pacientes normales e inmunocomprometidos bajo tratamiento anticanceroso y en pacientes con SIDA. Se puede usar en forma profiláctica para prevenir infecciones micóticas superficiales o sistémicas en pacientes con trasplantes de médula ósea.

Sus efectos adversos son principalmente gastrointestinales. Se ha descrito también una elevación de las transaminasas en un 5% de los pacientes. Puede provocar cefaleas y cuadros cutáneos en forma de erupciones morbiliformes. No interviene en la síntesis de esteroides, a diferencia del ketoconazol.

Itraconazol

El itraconazol es un triazol emparentado con el ketoconazol, que también se administra por vía oral y tópica, pero que presenta menos efectos secundarios y más amplio espectro. Es especialmente activo frente a infecciones por dermatofitos, levaduras y algunos mohos.

En cuanto a su farmacocinética, su absorción gastrointestinal mejora con los alimentos, alcanzando elevadas concentraciones en los tejidos, preferentemente en piel, uñas, tejido adiposo y mucosa vaginal. Se une a proteínas plasmáticas en un 90%, en cambio, no se detecta fármaco activo en LCR ni en orina. La incorporación a través de la capa basal de la epidermis es muy lenta, pero también la desaparición de las concentraciones es de forma progresiva, y se mantiene la presencia del fármaco 3-4 semanas después de suspender el tratamiento. Se metaboliza a nivel hepático y sus metabolitos se eliminan por las heces.

El itraconazol es un antifúngico con acción fungistática, pero no ocasiona los efectos secundarios del ketoconazol, ya que presenta una gran afinidad por el citocromo P-450 del hongo. Además de inhibir el crecimiento de los hongos, impide la adherencia de estos al extracto córneo.

Como efectos adversos puede producir náuseas y vómitos en un 10% de los tratamientos. Otros efectos colaterales menos frecuentes son: erupciones cutáneas, prurito, debilidad, mareos, vértigo y parestesia. Parece no afectar al eje funcional hipófisis-testículo-adrenal.

El itraconazol posee las mismas indicaciones que el ketoconazol (coccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis, muguet bucal y esofágico, y tiña versicolor), pero también es activo frente a *Aspergillus* y en esporotricosis linfocutánea.

ANTIFÚNGICOS ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS

La griseofulvina, aislada por primera vez en 1939 a partir de *Penicilium griseofulvum*, fue utilizada como primer antifúngico oral en 1958 en micosis superficiales.

Es un antimicótico fungistático para dermatofitos: *Microsporum, Epidermophyton* y *Trichophyton*, que infectan las capas de queratina de la piel, pelos y uñas. No actúa sobre bacterias ni otros hongos. Desarrolla resistencias fácilmente.

Su absorción depende de la dieta, se favorece con la ingesta de grasas, pero su escasa absorción hace que la mayor parte de la dosis sea eliminada por las heces. Se metaboliza en el hígado y es captado del plasma hacia las células precursoras de queratina, donde se deposita y permanece firmemente unida a la queratina de la piel, pelos y uñas.

La griseofulvina es válida en infecciones producidas por dermatofitos en piel, pelos y uñas. La duración del tratamiento es variable, así en la tiña corporal, de la barba, de la cabeza y crural el tratamiento es de cuatro semanas. En la tiña de los pies y manos el tratamiento es de ocho semanas y en las uñas de las manos y de los pies es de seis a nueve meses.

Los signos de la infección se alivian rápido, pero es necesario mantener el tratamiento por 15 días, como mínimo, posterior a la desaparición de las lesiones, para erradicar el hongo.

Como efectos adversos puede provocar sintomatología digestiva (náuseas y vómitos), nerviosa (vértigos, insomnio y depresión), urinaria (enuresis), muscular (mialgias), cutáneas (erupciones morbiliformes, liquen plano, fotosensibilización y activación del lupus sistémico), hematológicas (leucopenia y macrocitosis), etc.

La administración de griseofulvina conjuntamente con alimentos reduce los efectos secundarios a nivel digestivo y aumenta la absorción del fármaco.

Está contraindicada en insuficiencia hepática.

El otro fármaco del grupo es la flucitosina, pirimidina fluorada relacionada con el fármaco antineoplásico fluorouracilo. Es activa frente a *Cryptococcus neoformans*, *Candida*, *Torulopsis glabrata* y los agentes de la cromicosis. Genera resistencias que surgen durante el tratamiento y que restringen su empleo como monodroga.

En cuanto a su farmacocinética, se absorbe bien por vía oral, tiene amplia distribución en el organismo, se une poco a proteínas plasmáticas y el 80% del fármaco se elimina sin cambios por orina, penetrando en el LCR.

La fluorocitosina se utiliza combinada con la anfotericina B, es menos tóxica y puede administrarse por vía oral, sobre todo en meningitis criptocóccica. Se usa en cromoblastomicosis, principalmente.

Como efectos adversos puede producir depresión de la médula ósea, leucopenia, anemia y trombocitopenia. Los pacientes bajo tratamiento mielodepresor son más sensibles. Otros efectos son: diarrea, náuseas, vómitos, enterocolitis, aumento de las enzimas hepáticas y hepatomegalia, que desaparecen la suspender el tratamiento. La toxicidad es más frecuente en pacientes con SIDA o insuficiencia renal.

ANTIFÚNGICOS POLIÉNICOS

La anfotericina B se obtiene del *Streptomyces nodosus*. Es insoluble. Para uso sistémico (IV) se utiliza una preparación coloidal. Es un polvo amarillo que contiene 0,8 mg de deoxicolato sódico por cada miligramo de anfotericina B, con un buffer fosfato. Todo esto se disuelve en glucosa 5%. No debe utilizarse en soluciones electrolíticas ácidas o con conservadores porque puede precipitar. Se puede comportar como fungistático o fungicida según la concentración.

Presenta un amplio espectro antifúngico sobre micosis profundas o sistémicas, tanto producidas por hongos patógenos como *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brazilensis, Blastomyces dermatitides, Esporotrichum schenkii*, como las producidas por cepas oportunistas como *Candida albicans, Aspergillus fumigatus, Cryptococcus neoformans* y *Cigamicosis*. Su actividad es limitada contra protozoarios como *Leishmania brazilientra* y *Naegleria fowleri*. No tiene actividad contra dermatófitos, virus o bacterias. Se ha descrito la aparición de cepas mutantes de *Candida albicans* y *Coccidioides immitis*, con disminución de la sensibilidad a la *anfotericina*.

Se administra por vía IV, ya que se absorbe mal por vía oral y es irritante por vía IM. También se ha utilizado por vía intratecal en meningitis graves por coccidioides.

Se une en un 90-95% a lipoproteínas del plasma y a las membranas que contienen colesterol en los tejidos. Atraviesa fácilmente la placenta y se elimina lentamente por riñón (15 días).

Actúa uniéndose firmemente a los esteroles de las membranas celulares del hongo, principalmente al ergosterol, produciendo poros o canales en las membranas celulares. Así se pierden los componentes intracelulares, principalmente cationes, produciendo daño celular irreversible. También presenta un mecanismo antimicótico adicional que consiste en provocar daño oxidativo en las células micóticas. La anfotericina se une en grado variable al colesterol celular, lo que provoca toxicidad.

Las bacterias no son sensibles al fármaco al carecer de ergosterol, que es el elemento esencial para que el fármaco se una a la membrana.

Es el antifúngico de elección por vía IV en todas las micosis sistémicas patógenas u oportunistas como en caso de mucormicosis, aspergilosis invasora, esporotricosis extracutánea y criptococosis.

En las meningitis por cándida o criptococo se asocia la anfotericina con fluocitosina para retardar la aparición de resistencias.

La anfotericina tópica sólo es útil en infecciones cutáneas por cándida y los comprimidos orales se usan para disminuir la colonización intestinal por cándidas. El ketoconazol no hay que asociarlo a la anfotericina ya que se produce antagonismo. El tratamiento con anfotericina es prolongado (6-10 semanas) y según la severidad puede durar hasta 34 meses.

En cuanto a sus reacciones adversas, puede producir irritación del endotelio venoso, dolor y tromboflebitis en el sitio de inyección. Destacan entre sus efectos secundarios generales más frecuentes fiebre, escalofríos, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, cefalea y dolores musculares. Algunos efectos colaterales son debidos a la disminución del potasio plasmático, que puede ser corregido con suplementos.

Los trastornos renales son dosis dependientes y se manifiestan en un 80% de los pacientes potenciándose con otros fármacos nefrotóxicos como los antibióticos aminoglucósidos y la ciclosporina. La anfotericina B produce cristaluria, aumento de la uremia y creatininemia, hipopotasemia y acidosis tubular.

Los trastornos hematológicos más frecuentes son la anemia normocítica hipocrómica, disminución de glóbulos rojos, leucopenia y trombocitopenia.

En todos los casos hay que controlar temperatura, pulso, frecuencia respiratoria y presión arterial. Además, son necesarios controles de laboratorio como hemograma, creatininemia y potasemia 2-3 veces por semana.

Actualmente, en el grupo de los fármacos poliénicos la investigación se está centrando en la búsqueda de nuevas formulaciones y vías de administración, como la encapsulación en el interior de polisomas o partículas lipídicas que pueden reducir su toxicidad sin disminuir su actividad fungicida o bien la utilización de procesos de superagregación en la síntesis de nuevos compuestos o formulaciones como son el éster metilo de anfotericina B.

ANTIFÚNGICOS ALILAMINAS

La terbinafina es un antimicótico fungicida útil en dermatofitosis resistentes al tratamiento tópico. No es eficaz en candidiasis cutánea ni en pitiriasis versicolor.

Se administra por vía oral y en el intestino se absorbe el 70% de la dosis administrada, sin relación con la dieta ni la acidez gástrica. Se metaboliza en el hígado y sus metabolitos se eliminan por vía biliar. Se elimina por orina debiendo ajustar la dosis en insuficiencia hepática y renal. Es un fármaco que se acumula en el tejido adiposo y en la piel y se alcanzan concentraciones terapéuticas en las uñas en el plazo de 4-12 semanas.

Su mecanismo de acción es diferente al de otros antifúngicos. Inhibe la esqualenoepoxidasa y evita la síntesis de ergosterol en la membrana celular del hongo. No se ha demostrado que actúe sobre las enzimas del citocromo P-450 del hígado, suprarrenales o testículos.

La terbinafina está indicada en el tratamiento de dermatofitosis, es muy eficaz en las *tinea corporis, cruris* y *pedis* y en las *tinea unguis*, tanto en infecciones crónicas como en recurrentes, así como en candidiasis cutáneas y pitiriasis versicolor.

Como efectos adversos puede producir molestias gastrointestinales, ocasionalmente erupciones cutáneas, prurito, cefaleas y aumento de la actividad de la aminotransferasa sérica.

OTROS ANTIFÚNGICOS

La solución saturada de yoduro potásico se emplea desde principios de siglo para el tratamiento de la esporotricosis. Todavía en la actualidad sigue siendo la primera elección para este proceso. Se prepara en forma de solución en agua (KI al 10%) y se administra por vía oral a dosis iniciales bajas hasta alcanzar 1 g/ml. El KI carece de efecto in vitro sobre *Sporothix schenckii* y se desconoce el mecanismo de acción. Los efectos secundarios consisten en erupciones cutáneas, hipersecreción salivar, alteraciones gastrointestinales, lagrimeo y sudoración.

La caspofungina es un antifúngico semisintético, químicamente es una equinocandina, de reciente introducción y, por tanto, con poca experiencia de uso. Actualmente sólo se utiliza como alternativa, por ejemplo en casos de resistencia, a otros antifúngicos en aspergilosis y candidiasis invasivas.

Se administra por vía intravenosa. Puede producir como efectos secundarios fiebre, flebitis o reacción local la zona de infusión, alteraciones gastrointestinales (vómitos, dolor abdominal, diarrea), elevación de transaminasas, cefalea, anemia y reacciones alérgicas. Hay que tener precaución en pacientes con mielosupresión por posible exacerbación.

Por último, en la Tabla 3 se hace un resumen de los tratamientos más empleados actualmente en las infecciones por hongos más frecuentes.

Tabla 3. Tratamiento de las infecciones fúngicas más frecuentes

TIPO DE INFECCIÓN	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
Candidiasis		
Cutánea, vaginal, oral esofágica leve	Nistatina	Clotrimazol
Esofágica moderada	Fluconazol	Miconazol
Esofagitis grave	Fluconazol IV	Ketoconazol
Candiduria	Fluconazol	Anfotericina B
Funguemia	Anfotericina B + Flucitosina	Anfotericina B Fluconazol
Criptococosis	Anfotericina B y Fluconazol	Anfotericina B + Flucitosina
Aspergilosis		
Aspergilosis pulmonar Invasiva Pulmonar necrotizante	Itraconazol Anfotericina B Anfotericina B + Flucitosina	Itraconazol
Mucormicosis	Anfotericina B	
Histoplasmosis	Anfotericina B	Itraconazol

RESUMEN

- Las micosis superficiales son muy frecuentes y el tratamiento inicial de elección es generalmente con antimicóticos de uso tópico que presentan escasos efectos secundarios. En caso de fracaso terapéutico o resistencias al tratamiento tópico habitual, las pautas cortas con antimicóticos orales se perfilan como tratamiento de elección en algunas infecciones superficiales (cuero cabelludo, uñas, candidiasis vaginales, etc.). *Candida albicans* y *Malassezia* son los agentes que causan la mayoría de las micosis superficiales.
- Las micosis profundas son poco frecuentes, exceptuando los pacientes inmunodeprimidos. Son tratadas con antimicóticos sistémicos que presentan efectos secundarios en el 10-20% de los casos, sobre todo cuando el tratamiento es de larga duración (más de un mes). *Sporothix schenckii* es el hongo patógeno causante de micosis profundas más frecuente.
- Los fármacos antimicóticos se clasifican en función de su estructura química.
- El grupo de los azoles (eficaces y, generalmente, bien tolerados) son los fármacos de elección, junto con el grupo de las alilaminas, en el tratamiento por vía tópica de las micosis superficiales.
- En cuanto al tratamiento de las micosis profundas, la anfotericina B, del grupo de antimicóticos poliénicos, sigue siendo la base del tratamiento. Su principal inconveniente es que puede producir nefrotoxicidad.
- También se utilizan, en este tipo de micosis, antifúngicos del grupo de los azoles, principalmente el fluconazol, ketoconazol e itraconazol.
- Es importante recordar que la absorción oral de algunos antimicóticos, como por ejemplo la griseofulvina, aumenta si se ingieren conjuntamente o inmediatamente después de las comidas, lo que, por otro lado, minimiza los efectos adversos a nivel gástrico.

BIBLIOGRAFÍA

- Castells S, Hernández-Pérez M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Flórez J (dir.). Farmacología humana. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
- Mosquera JM, Galdós P. Farmacología clínica para enfermería. 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
- Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

41 Fármacos antisépticos y desinfectantes

Pilar Ortega Fernández

Objetivos

- Conocer las diferencias entre desinfección, antisepsia y esterilización, y el papel que juegan los antisépticos en cada una de ellas.
- Señalar la importancia de un correcto uso de los fármacos antisépticos para prevenir la aparición de infecciones.
- Saber los mecanismos de acción y las posibles reacciones adversas de los antisépticos.
- Valorar la utilización de los distintos antisépticos de los que se dispone en la actualidad en las diferentes situaciones clínicas de la práctica diaria.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos antisépticos y desinfectantes juegan un papel fundamental para evitar la instauración y/o propagación de infecciones.

El seguimiento, por tanto, de un adecuado protocolo de desinfección y esterilización va a marcar la diferencia entre un alto o bajo índice de infección, en circunstancias donde es relativamente fácil transportar un germen de un paciente a otro. Estas circunstancias son, entre otras:

- El uso creciente de técnicas cada vez más agresivas como métodos de diagnóstico y/o tratamiento.
- La cirugía.
- Largas estancias hospitalarias.
- Un sistema inmunitario alterado (fármacos o enfermedad).

En principio, la piel y sus anejos son foco permanente de infección, dada la gran cantidad y variedad de gérmenes que en ellos se encuentran y la facilidad con que pueden penetrar en el organismo. Cualquier tipo de procedimiento cruento, por sencillo que sea, tiene que ir precedido de la aplicación de un antiséptico.

Por otra parte, algunas especialidades farmacéuticas, cosméticos y productos alimentarios introducen en su preparación agentes desinfectantes como preservantes de la calidad del producto.

DEFINICIONES

Antisépticos

Son fármacos antimicrobianos que se aplican tópicamente en tejidos vivos (habitualmente piel intacta o membranas mucosas en contacto con el exterior) para destruir o impedir el crecimiento de microorganismos.

Desinfectante

Método o agente químico que impide la propagación de la infección, destruyendo los agentes patógenos antes de que se pongan en contacto con el ser vivo. Se emplean exclusivamente sobre objetos inanimados, aunque algunos desinfectantes pueden usarse como antisépticos a bajas dosis o si se pueden diluir lo suficiente para evitar lesiones en los tejidos vivos, al tiempo que mantienen su actividad microbiana.

Esterilizante

Método o agente químico que, aplicado sobre un objeto inanimado, destruye cualquier forma de vida conocida, ya sea patógena o no.

Asepsia

Conjunto de maniobras que tienen como objetivo último impedir que el microorganismo se ponga en contacto con el huésped.

Para conseguir asepsia se pueden utilizar dos métodos:

- Desinfección: se destruyen fundamentalmente los gérmenes patógenos para el ser vivo.
- Esterilización: se destruyen todas las formas de vida, patógenas o no para el ser humano.

La asepsia se efectúa exclusivamente sobre objetos inanimados, ya que su realización sobre objetos animados es altamente tóxica.

Antisepsia

onjunto de maniobras que tienen como finalidad destruir o inhibir el desarrollo del microorganismo localizado en la superficie del cuerpo humano. Para ello se utilizan los antisépticos, que son sustancias químicas que actúan localmente sobre organismos vivos.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ANTISÉPTICOS: EL ANTISÉPTICO IDEAL

La elección del antiséptico tiene que individualizarse en cada caso. El antiséptico ideal debería presentar las siguientes características:

- Amplia capacidad germicida: capacidad de destrucción de microorganismos.
- Gran potencia antimicrobiana: frente a bacterias, virus, hongos y esporas.
- Gran espectro de acción.
- Actuación rápida, aun en presencia de exudados y tejido necrótico.
- Eficacia terapéutica prolongada.
- Amplio margen de seguridad.
- Ser indoloro, estable, inodoro y no manchar.

CLASIFICACIÓN

Los antisépticos pueden clasificarse atendiendo a los siguientes criterios:

- Estructura química (Ver Tabla 1).
- Actividad antimicrobiana (germicida o germiestática).
- Espectro (amplio o reducido) en función de su eficacia frente a bacterias, virus, hongos y esporas.
- Potencia antimicrobiana.
- Efectos indeseables, en función de si son más o menos irritantes para piel y mucosas.

SUSTANCIAS ANTISÉPTICAS Y DESINFECTANTES

Ácidos

Ácido acético
Bactericida a concentración del 5%, bacteriostático a concentraciones inferiores. Se utiliza al 1% en apósitos quirúrgicos. Las concentraciones al 5% se aplican en quemaduras extensas con objeto de suprimir el desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa*. Puede ser usado también en soluciones al 0,25% y 1% en duchas vaginales para tratar las infecciones causadas por cándidas y tricomonas, y al 0,25% para irrigación de la vejiga.

Tabla 1. Clasificación de los fármacos antisépticos y desinfectantes según su estructura química

ESTRUCTURA QUÍMICA	FÁRMACO
Ácidos	Acético Bórico Benzoico Láctico
Alcoholes	Etílico Isopropílico
Aldehídos	Formaldehído Glutaraldehído
Biguanidas	Clorhexidina
Halogenados	Cloro Cloróforos Yodo Yodóforos
Metales pesados	Mercurio Plata Zinc
Nitrofuranos	Nitrofurazona
Oxidantes	Peróxido de hidrógeno
Fenoles	Fenol Hexaclorofeno Cresoles Resorcinol
Detergentes (compuestos de amonio cuaternario)	Catiónicos Aniónicos

Ácido láctico
Se ha usado principalmente como espermicida al 1-2% y se emplea también como antiséptico leve, pudiéndose emplear con los mismos fines que el ácido acético.

Ácido benzoico
Utilizado en la industria como conservante preservador de alimentos.

Ácido bórico
Bacteriostático débil, de acción lenta. Si se absorbe por la piel (piel lesionada), puede dar lugar a reacciones sistémicas graves, por lo que prácticamente no se utiliza. La concentración del ácido bórico en cosmética está reducido al 5%. Los cosméticos que contengan este ácido no deben emplearse en niños.

Alcoholes

Etanol o alcohol etílico
Bactericida para todas las bacterias comunes. Su eficacia es variable frente a hongos y virus, y nula frente a esporas. El alcohol al 70% elimina casi el 90% de las bacterias cutáneas en dos minutos, siempre que se mantenga húmeda la piel.

Indicaciones: desinfección de la piel previa a la administración de fármacos por vía parenteral, utilización de agujas u otros objetos punzantes.

Contraindicaciones: no debe utilizarse en heridas abiertas por ser altamente irritante y por la posibilidad de que se forme un coágulo que proteja las bacterias supervivientes y favorezca el crecimiento bacteriano.

Precauciones: debe mantenerse el recipiente cerrado; es altamente inflamable. La ingestión accidental de alcohol en cantidad suficiente puede causar intoxicación etílica.

Isopropanol o alcohol isopropílico
Se considera ligeramente más potente que el etanol, más germicida a la misma concentración. No tiene mayor eficacia diluido.

Produce vasodilatación cutánea tras su aplicación, con lo cual las punciones o incisiones tienen mayor tendencia a sangrar.

Se usa como vehículo de otros germicidas, ya que potencian su acción.

Aldehídos

Formaldehído
Bactericida efectivo contra todo tipo de gérmenes, incluidos virus y hongos, pero de acción lenta. Como germicida, el formaldehído se utiliza a concentraciones del 2 al 8% para desinfectar instrumentos y material quirúrgico.

Gracias a su acción precipitante de proteínas se usa en la conservación de muestras histológicas, así como para la alteración de toxinas bacterianas o toxoides para vacunas.

Concentraciones elevadas son muy irritantes para mucosas y a veces para la piel, por lo que se emplea, fundamentalmente, como desinfectante y muy rara vez como antiséptico.

La exposición repetida a formaldehído causa toxicidad local y provoca reacciones alérgicas.

Glutaraldehído
Bactericida superior al formaldehído frente a todos los microorganismos, incluidos hongos, virus y esporas. Es menos irritante para la piel y menos propenso a desprender vapores molestos.

Se usa exclusivamente como desinfectante. La solución pierde concentración progresivamente y, por tanto, eficacia.

Biguanidas

Clorhexidina
Biguanida de potente actividad antiséptica. Tiene una acción bactericida muy rápida frente a Gram+ y Gram–, pero no virucida, y permanece activa en presencia de sangre y materia orgánica. El alcohol aumenta su eficacia y posee una toxicidad reducida. La clorhexidina es, por tanto, uno de los mejores antisépticos disponibles y el antiséptico bucal más utilizado en la actualidad.

Halógenos

Cloro
Potente agente germicida usado en la desinfección de objetos, abastecimiento de aguas y piscinas. No es útil en la desinfección de instrumental médico por ser altamente corrosivo.

Como solución de hipoclorito sódico se emplea al 5% para la desinfección de utensilios. Su acción bactericida va a depender del pH de la solución, siendo ésta diez veces mayor a pH=6 que a pH=9. Por su carácter inestable, las soluciones de hipoclorito sódico han de ser de preparación reciente. El hipoclorito sódico causa irritación de la piel y dermatitis de contacto y se inactiva por la materia orgánica.

La solución de cloruro sódico al 0,9% (suero fisiológico salino) es adecuada para la limpieza de la piel y heridas. Para preservar su esterilidad no han de usarse soluciones de cloruro sódico de envases que han estado abiertos más de 24 horas.

Cloróforos
Son compuestos que dan lentamente ácido hipocloroso y pueden emplearse en la desinfección de objetos inanimados y cirugía.

Cloraminas
Sustancias inestables en agua que liberan cloro más lentamente y, por tanto, son menos activas. No suelen emplearse como antisépticos y sí como esterilizadores de emergencia de agua potable.

Yodo
Altamente eficaz contra todo tipo de gérmenes y esporas.

La tintura de yodo (2% de yodo + 2,5% de yoduro potásico + alcohol al 50%) es bactericida, esporicida, fungicida y virucida. Es uno de los mejores antisépticos y su principal uso terapéutico es como antiséptico de la piel.

Es perfectamente tolerada en piel sana y su toxicidad es muy baja comparada con su poder germicida, aunque en raros casos un sujeto puede mostrar hipersensibilidad al yodo.

Las soluciones acuosas al 2% de yodo y 2,5% de yoduro potásico son apropiadas para heridas y abrasiones, y una solución al 0,1% puede usarse para irrigaciones.

La solución al 2% en glicerina da resultados satisfactorios en aplicación sobre mucosas.

La concentración de cinco gotas de tintura por litro de agua puede utilizarse para potabilizar el agua.

Yodóforos
Son complejos inestables de yodo elemental con una molécula transportadora que actúa como reservorio de liberación sostenida. Al liberar yodo lentamente, es menos eficaz que la tintura de yodo.

El más utilizado de los yodóforos es la povidona yodada (Ver Imagen 1), que es un antiséptico general y desinfectante de amplio espectro, no es tan irritante ni mancha tanto como la tintura de yodo, aunque produce menos reducción de la flora.

Imagen 1. Povidona yodada

Se emplea en antisepsia de piel sana, heridas, lavado quirúrgico, etc., es generalmente efectiva en el tratamiento de quemaduras, siempre que se inicie el tratamiento antes de la formación de costras difíciles de penetrar.

Metales pesados

Compuestos de mercurio
El cloruro de mercurio fue el primer derivado mercurial utilizado como antiséptico y desinfectante, aunque, debido a la toxicidad del mercurio, en la actualidad se ha limitado su uso y ha sido suplantado por otros antisépticos.

Compuestos de plata
Las sales inorgánicas de plata son altamente germicidas, siendo especialmente notable su actividad frente a *Pseudomonas.*

La solución oftálmica de nitrato de plata al 1% es utilizada en la profilaxis de la oftalmia del recién nacido.

La solución de nitrato de plata al 0,5% puede aplicarse en quemaduras extensas, pero debe hacerse con mucha precaución porque precipita como cloruro de plata con los líquidos de la quemadura, lo cual puede producir hipocloremia y consiguiente hiponatremia.

La forma sólida endurecida puede emplearse para la cauterización de heridas y eliminación de tejido de granulación y verrugas.

Sulfodiazina argéntica
Indicada en el tratamiento de quemaduras extensas.

Compuestos de zinc
Tienen utilidad como astringentes, antitranspirantes, corrosivos y antisépticos leves.

El sulfato de zinc se emplea en solución oftálmica al 0,25% para la conjuntivitis angular, y al 4% en preparaciones tópicas para tratar el acné, impétigo y ciertas formas de lupus. También puede encontrarse formando parte de preparados antitranspirantes y desodorantes.

El óxido de zinc es empleado como suave astringente y antiséptico en pomadas y polvos para el tratamiento del eccema, impétigo y psoriasis.

El piritionato de zinc se utiliza para el tratamiento de la seborrea y caspa en concentración del 1-2%.

Nitrofuranos

Nitrofurazona
Se usa como antiséptico en quemaduras y como profiláctico de infecciones hospitalarias.

Aplicada en forma tópica no produce dolor y no es citotóxica, aunque puede producir dermatitis de contacto. Normalmente es empleada en forma de crema al 0,2%.

Agentes oxidantes

Los únicos germicidas oxidantes con relevancia en la práctica clínica son los peróxidos.

Peróxido de hidrógeno
Históricamente fue considerado como el antiséptico doméstico por excelencia, pero ha sido casi completamente sustituido a causa de su descomposición durante el almacenamiento. Resulta poco satisfactorio en su aplicación como desinfectante de heridas, ya que las catalasas de los tejidos la descomponen rápidamente. Sus mejores cualidades son ayudar al desbridamiento de la herida (por desprender oxígeno) y su eficacia frente a anaerobios.

Usado al 1,5% en solución salina es empleado como reblandecedor de cerumen.

Está contraindicado en cavidades cerradas o abscesos por la imposibilidad de salida del gas formado.

Fenoles

Hexaclorofeno
Mucho más efectivo frente a Gram+ que frente a Gram–, necesita un periodo considerablemente prolongado de tiempo para destruir microorganismos.

Es ineficaz contra esporas y se acumula en la piel. Es una sustancia tóxica por vía oral y teratogénica y en España sólo está disponible como jabón. Su concentración se encuentra legalmente limitada a un 0,75%.

Fenol
Se emplea únicamente como desinfectante. Es bacteriostático a concentraciones del 0,02% y al 1% y bactericida para todos los microorganismos a concentraciones del 1,6%.

También es fungicida a concentraciones superiores al 1,3%, pero no es efectivo frente a esporas. Se emplea fundamentalmente para esterilizar bolsas y otros recipientes para drogas o alimentos. El fenol no se emplea como antiséptico por ser muy irritante para la piel.

Cresoles
Son bactericidas de 3 a 10 veces más potentes que el fenol. Es demasiado irritante para usarlo sobre la piel, por lo que al igual que el fenol sólo se emplea como desinfectante.

Resorcinol
Bactericida y fungicida con actividad tres veces mayor que la del fenol. Tiene propiedades queratolíticas y se emplea en el tratamiento del acné, la tiña, el eccema, la psoriasis, la dermatitis seborreica y otras afecciones cutáneas.

Compuestos de amonio cuaternario

Son los denominados jabones o detergentes catiónicos.

El benzalconio, la cetrimida o el benzetonio son compuestos de amonio cuaternario. Son más activos frente a bacterias Gram+ que frente a las Gram–, aunque algunas cepas de *Pseudomonas* y de *Mycobacterium tuberculosis* son resistentes.

Las soluciones alcohólicas son más eficaces que las acuosas. La materia orgánica, el jabón y otros compuestos aniónicos inactivan estos compuestos. También son inactivados y absorbidos por algodón, esponjas de celulosa y ciertos plásticos, así como por materiales porosos.

Su acción es lenta y forman una película en la piel que favorece el crecimiento de microorganismos por debajo de ella.

Las soluciones concentradas pueden producir lesiones cutáneas corrosivas con grandes necrosis y cicatrices, mientras que las diluidas correctamente no suelen ser irritantes a menos que se apliquen bajo vendajes oclusivos o compresas.

Por último, en la Tabla 2 se expone de forma general la acción antimicrobiana de los principales grupos de estos fármacos.

ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES ACTIVOS FRENTE AL VIH

Dada la gran relevancia epidemiológica del SIDA, se expone en la Tabla 3 que se referencia a continuación una relación específica de los antisépticos y desinfectantes activos frente al VIH.

Tabla 2. Antisépticos y desinfectantes y acción antimicrobiana

Grupo	Bacterias	Esporas	Hongos	Virus
Ácidos	Bactericidas o bacteriostáticos	–	–	–
Alcoholes	Bactericidas	–	Fungicidas	Virucidas
Aldehídos	Bactericidas	Esporicidas (lentos)	Fungicidas	Virucidas
Biguanidas (clorhexidina)	Bactericida	Esporicida	Fungistática	Virustática
Halógenos	Bactericidas o bacteriostáticos	Esporicidas (lentos)	Fungicidas	Virucidas
Iones metálicos	Bacteriostáticos	–	Fungistáticos	–
Oxidantes	Bactericidas	Esporicidas	Fungicidas	Virucidas
Fenoles	Bactericidas o bacteriostáticos	–	Fungicidas	Virucidas
Detergentes catiónicos	Bactericidas	–	Fungistáticos	Virucidas

Tabla 3. Antisépticos y desinfectantes activos frente al VIH

ANTISÉPTICO/DESINFECTANTE	LUGAR Y TIEMPO DE APLICACIÓN
Hipoclorito al 5%	Superficies y objetos no metálicos (15 min)
Povidona yodada 7,5-10%	Piel y mucosas (3-10 min)
Alcohol etílico e isopropílico al 70%	Termómetro y piel intacta (10 min)
Glutaraldehído 2%	Instrumentos metálicos, endoscopios, tonómetros (10 min)
Glutaraldehído 0,13% + fenol 0,4%	Instrumentos metálicos, endoscopios, tonómetros (10 min)
Mezclas de aldehídos (1%): glutaraldehído + formol + glioxal	Superficies metálicas (30 min)
Peróxido de hidrógeno	Instrumentos oftalmológicos (10 min)

RESUMEN

- Los fármacos antisépticos y desinfectantes tienen un papel fundamental en la prevención de infecciones. Un antiséptico es un fármaco que inhibe el crecimiento o destruye microorganismos sobre tejido vivo, mientras que un desinfectante actúa de la misma forma sobre objetos inanimados.
- Las principales características del antiséptico ideal son: amplia acción germicida, gran potencia, amplio espectro, actuación rápida, de acción prolongada, amplio margen de seguridad, estable e indoloro.
- Como los antisépticos se administran por vía tópica, uno de sus efectos adversos más importantes es que pueden producir irritación en piel y/o mucosas. En este caso, como es lógico, lo aconsejable es cambiar de antiséptico. También es conveniente vigilar la aparición de posibles reacciones alérgicas.
- La clasificación más utilizada de antisépticos y desinfectantes está basada en su estructura química: ácidos, alcoholes, aldehídos, biguanidas, halogenados, metales pesados, nitrofuranos, oxidantes, fenoles y detergentes.
- De forma general, como antisépticos sobre piel intacta se pueden emplear los halogenados, detergentes catiónicos y derivados de metales pesados. Sobre heridas se administra, por ejemplo, ácido acético, povidona yodada y detergentes catiónicos a concentraciones adecuadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Castells S, Hernández M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2001.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Mosquera González JM, Galdos Anuncibay P. Farmacología clínica para enfermería. 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

BLOQUE

X

Farmacología antineoplásica

42 Fármacos antineoplásicos

42 Fármacos antineoplásicos

Piedad Pradillo García

Objetivos

- Conocer las principales características de los citostáticos, fundamentalmente las relacionadas con sus efectos tóxicos.
- Clasificar los fármacos en función del punto de acción en la célula.
- Dominar los mecanismos de acción y los principales efectos adversos de los distintos grupos y subgrupos de antineoplásicos.
- Enunciar las normas generales para la preparación y administración de estos fármacos cuando se administran por vía intravenosa.
- Reconocer los citostáticos, cuya administración intravenosa conlleva mayor riesgo en el caso de que se produzca extravasación y las medidas necesarias para prevenirla y tratarla.

INTRODUCCIÓN

Los antineoplásicos o citostáticos son fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer. Para tratar esta patología también se emplean otros métodos terapéuticos como la cirugía y la radioterapia, en algunos casos asociados al tratamiento farmacológico. Los citostáticos se pueden administrar con fines curativos o paliativos, ya que a veces cánceres avanzados pueden ser controlados con terapia farmacológica durante periodos prolongados aumentando el tiempo de supervivencia del paciente.

Están indicados en cánceres diseminados, puesto que estos son incontrolables por la cirugía o la radioterapia, mientras que el citostático se va a distribuir por todo el organismo, y en algunos cánceres localizados en este último caso el fármaco suele administrarse como coadyuvante de la cirugía o la radioterapia.

El cáncer es un proceso mórbido caracterizado por un crecimiento celular incontrolado debido a alteraciones en el control normal de la división en el crecimiento y diferenciación celular. Este crecimiento anormal que se produce en una zona determinada del organismo puede extenderse a otras partes formando metástasis. La diseminación se puede producir por vía linfática, por la sangre o por contigüidad a los tejidos adyacentes. El cáncer es una patología multifactorial relacionada con factores genéticos y múltiples factores medioambientales como la dieta, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, algunos tipos de radiaciones, infecciones víricas, etc. Junto con las enfermedades cardiovasculares, el cáncer es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados. La OMS ha establecido como puntos esenciales en su programa general del control del cáncer los siguientes: la prevención, el diagnóstico precoz, el tratamiento curativo y los cuidados paliativos.

En el tratamiento farmacológico del cáncer es frecuente la administración de asociaciones de antineoplásicos, porque de esta forma el tratamiento es más eficaz, el riesgo de aparición de resistencia de las células tumorales al citostático disminuye y se pueden asociar fármacos con distinta toxicidad.

El objetivo fundamental del tratamiento antineoplásico es la destrucción de las células cancerosas afectando lo menos posible a las células normales. No obstante, es importante mantener, dentro de lo posible, una buena calidad de vida del paciente controlando adecuadamente el dolor, las náuseas, los vómitos y otros síntomas que puedan aparecer, bien como resultado de la enfermedad o de la administración del citostático. Así, a veces es necesario administrar otros fármacos, por ejemplo antieméticos, para paliar los efectos secundarios.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTINEOPLÁSICOS

Los fármacos antineoplásicos tienen unas características especiales que los hacen diferentes a otros grupos farmacológicos, son fármacos con un estrechísimo margen terapéutico, una elevada toxicidad y pueden inducir la aparición de resistencia en las células cancerosas.

El margen terapéutico de estos fármacos es tan estrecho que los efectos adversos pueden aparecer antes que los terapéuticos, por lo que es muy importante que la dosificación sea lo más exacta posible, en función del peso y otras medidas antropométricas o en función de la superficie corporal del paciente.

En cuanto a su elevada toxicidad, ésta es debida fundamentalmente a que no actúan sólo sobre las células tumorales sino también sobre las sanas, especialmente sobre las células con mayor velocidad de división, como las de la mucosa digestiva, las de la médula ósea y las de los folículos pilosos. Como consecuencia de este efecto citotóxico sobre células normales producen alteraciones gastrointestinales, anemia, trombocitopenia, leucopenia y alopecia. Muchos de estos fármacos pueden producir también esterilidad, teratogenicidad y carcinogenicidad, además de los efectos secundarios propios de cada fármaco.

Frecuentemente, los citostáticos se administran en ciclos, lo que facilita la recuperación de las células normales, como por ejemplo las de la médula ósea, en los periodos de descanso. Las células de la médula ósea se dividen con más rapidez que las tumorales recuperándose con mayor facilidad. Por tanto, los ciclos repetidos reducen de forma paulatina el tumor antes de la aparición de resistencia y permiten la recuperación de las células sanas.

La resistencia de las células tumorales a los citostáticos puede ser natural, de hecho, algunos tumores son resistentes a determinados antineoplásicos, pero también se puede adquirir durante el tratamiento farmacológico, igual que sucede con la resistencia bacteriana a antibióticos.

En el tratamiento del cáncer es muy importante la instauración precoz del tratamiento, la administración de dosis adecuadas y repetidas en ciclos para permitir la recuperación del paciente y utilizar los fármacos más selectivos y menos tóxicos.

Cuando el citostático se administra por vía intravenosa es necesario seguir unas normas específicas en la

preparación del medicamento, así como en la administración, fundamentalmente para disminuir el riesgo de extravasación, ya que algunos de estos fármacos son irritantes y vesicantes a nivel local.

Es importante señalar que el peligro toxicológico de los citostáticos no sólo puede afectar al paciente, sino también a quien los manipula y al medio ambiente.

CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE ANTINEOPLÁSICOS

Los fármacos antineoplásicos, en función del punto de acción en la célula, se clasifican en:

- Antineoplásicos que actúan sobre el ADN.
- Antineoplásicos que actúan sobre la mitosis celular.
- Antineoplásicos hormonales.
- Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario.
- Anticuerpos monoclonales con acción antineoplásica.
- Otros antineoplásicos.

Antineoplásicos que actúan sobre el ADN (Ver Tabla 1)

Afectan a la integridad de las cadenas de ácidos nucleicos, fundamentalmente al ADN, impidiendo la replicación celular normal.

A este grupo pertenecen la mayoría de los antineoplásicos clásicos. En general, todos tienen como característica común la de producir depresión de la médula ósea.

Dentro de este extenso grupo de antineoplásicos existen distintos subgrupos:

Agentes alquilantes
Forman enlaces químicos con las bases de los ácidos nucleicos (sustituyen un átomo de hidrógeno por un radical alquílico) y generalmente se unen a las dos cadenas de ADN impidiendo la separación previa a la división celular.

Algunos ejemplos de sus indicaciones son: linfomas (ciclofosfamida, carmustina, clorambucilo), leucemias (busulfan, clorambucilo), cáncer de pulmón (ifosfamida, altretamina), cáncer de ovario (melfalan) y cáncer de próstata (estramustina).

Su principal efecto adverso es la mielodepresión. Además, producen alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, alopecia (Ver Imagen 1) y toxicidad pulmonar y hepática. Son fármacos carcinogénicos, teratogénicos y pueden causar amenorrea y azoospermia.

Algunos de estos fármacos, como la ciclofosfamida, también pueden producir cistitis hemorrágica.

Complejos de platino
El ion platino forma enlaces estables con los componentes del ADN, pudiendo formar incluso "puentes cruzados" entre las dos cadenas, como resultado se producen errores de transcripción y la imposibilidad de separación de las dos cadenas para la replicación.

Sus indicaciones generales son cáncer de ovario, pulmón y vejiga. El cisplatino también se administra en cáncer testicular.

Los efectos tóxicos son parecidos a los producidos por los antineoplásicos alquilantes. El cisplatino es muy tóxico,

Tabla 1. Fármacos antineoplásicos que actúan sobre el ADN. Vías de administración

Alquilantes
Ciclofosfamida (O/IV)
Clorambucilo (O)
Ifosfamida (IV)
Melfalán (O/IV)
Trofosfamida (O)
Mecloretamina (IV)
Carmustina (IV)
Estramustina (O/IV)
Altrenamina (O)
Busulfan (O)
Dacarbazina (IV)
Procarbazina (O)
Tremozolomida (O)

Complejos de platino
Carboplatino (IV)
Cisplatino (IV)
Oxaliplatino (IV)

Antimetabolitos
Citarabina (IV)
Tegafur (O)
Metotrexato (O/IM/IV/SC/IT)
Capecitabina (O)
5-fluoruracilo (O/IV/IA)
Floxuridina (IV/IA)
Gencitabina (IV)
Cladribina (IV)
Fludarabina (IV/O)
6-mercaptopurina (O)
Tioguanina (O)
Hidroxiurea (O)
Pemetrexed (IV)
Raltitrexed (IV)

Antibióticos citostáticos
Daunorubicina (IV)
Doxorubicina (IV)
Epirubicina (IV)
Idarubicina (O/IV)
Bleomicina (IM/IV/SC)
Mitomicina (IV)
Actinomicina D (IV)

Alcaloides del podofilo
Etopósido (O/IV)
Tenipósido (IV)

Derivados de camptotecina
Irinotecan (IV)
Topotecan (IV)

Vías: O: oral; IM: intramuscular; IV: intravenosa; SC: subcutánea; IA: intraarterial; IT: intratecal.

Imagen 1. La alopecia es un efecto tóxico característico de los antineoplásicos

tiene un elevado efecto emetogénico, nefrotoxicidad, mielotoxicidad y ototoxicidad. Además, puede producir neuropatía periférica e hipomagnesemia. El carboplatino es menos emetogénico, nefrotóxico, neurotóxico y ototóxico que el anterior, pero es más mielosupresor. El oxaliplatino es menos nefrotóxico que cisplatino.

Antimetabolitos

La mayoría de los fármacos de este grupo son análogos de bases púricas (6-mercaptopurina) y pirimidínicas (5-fluorouracilo, citarabina), y en teoría sustituyen al sustrato natural (al competir con purinas, pirimidinas o sus precursores) interfiriendo así con el proceso de síntesis y duplicación de ADN. No obstante, el mecanismo de acción es complejo y distinto para cada fármaco.

Así, por ejemplo, el metotrexato es un antagonista de ácido fólico que actúa inhibiendo la enzima dihidrofolatoreductasa impidiendo la reducción de ácido dihidrofólico a su forma activa, tetrahidrofólico. Éste es esencial para la biosíntesis de bases púricas y pirimidínicas, por lo que inhibe la síntesis celular de ADN, ARN y proteínas.

Algunos ejemplos de indicaciones de este subgrupo son: leucemia (citarabina, fludarabina, tioguanina, metotrexato), cáncer de mama (5-fluorouracilo, tegafur, metotrexato) y cáncer gástrico (5-fluorouracilo, tegafur).

Como efectos secundarios pueden producir alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), nefrotoxicidad y toxicidad pulmonar. Son menos mielodepresores que el grupo de los alquilantes.

Antibióticos citostáticos

Los fármacos de este grupo sólo tienen en común su origen natural. Actúan alterando el ADN celular por mecanismos muy variados.

Como indicaciones generales se administran en el tratamiento de leucemias y linfomas.

Sus efectos tóxicos más comunes son: cardiotoxicidad, alteraciones gastrointestinales (vómitos, náuseas), depresión de la médula ósea, alopecia, alteraciones cutáneas y neurológicas, así como hiperuricemia. De todos estos efectos adversos el fundamental y limitante de dosis es la cardiotoxicidad que puede ser aguda (arritmias, síndrome de pericarditis/miocarditis, etc.) o crónica, por acumulación de dosis (miocardiopatía que origina insuficiencia cardiaca congestiva una vez desarrollada).

La bleomicina puede producir también toxicidad pulmonar. Es importante tener precaución en su administración por vía intravenosa, ya que si existe extravasación se pueden comportar como agentes vesicantes.

Alcaloides del podofilo

Tienen origen natural ya que derivan del alcaloide podofilotoxina presente en el rizoma una la planta herbácea del género *Podophyllum.* Actúan formando un triple complejo con el ADN y la topoisomerasa II, enzima encargada de la corrección de errores del ADN mediante el corte de su parte anómala y la restauración a la configuración espacial adecuada. Como consecuencia se produce el corte de la parte anómala producida por la unión del fármaco, pero se impide la restauración posterior de la cadena.

En cuanto a sus indicaciones generales, el etopósido se administra en linfomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón y de testículo; el tenipósido, en leucemias, linfomas, vejiga, pulmón y tumores intracraneales malignos.

Sus efectos adversos más comunes son: mielodepresión, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos) y alopecia.

Derivados de la camptotecina

Al igual que el grupo anterior, estos fármacos tienen un origen natural, ya que la camptotecina es un alcaloide presente en el árbol de origen chino *Camptotheca acuminata.* Actúan inhibiendo la topoisomerasa I, ésta enzima corta y vuelve a enrollar las hebras de ADN durante la fase de síntesis, como resultado se inhibe la síntesis de ácidos nucleicos.

El topotecan se administra en cáncer de ovario y el irinotecan en cáncer colorrectal. Sus efectos adversos más frecuentes son alopecia, diarrea, náuseas, vómitos, astenia, anemia y neutropenia.

Antineoplásicos que actúan sobre la mitosis celular (Ver Tabla 2)

Actúan interfiriendo en el proceso de la mitosis y, por tanto, impiden la reproducción celular. No afectan directamente al ADN y tienen poco efecto sobre las células que no se dividen. Afectan a los microtúbulos, necesarios para formar el huso cromático en la mitosis, impidiendo su formación (alcaloides de la vinca) o promoviendo la formación de estructuras microtubulares alteradas que no pueden participar en la mitosis (taxoides).

Tanto los alcaloides de la vinca como los taxoides tienen un origen natural, derivan de distintas especies de plantas de los géneros Vinca y Taxus respectivamente.

Alcaloides de la vinca

Actúan uniéndose a la tubulina e impidiendo su polimerización para formar los microtúbulos; como consecuencia se detiene la mitosis y la división celular.

Algunas de sus indicaciones son: linfomas (vinblastina, vindesina, vincristina), leucemia (vincristina, vindesina), cáncer de mama (vinblastina, vinorelbina, vindesina) y cáncer de pulmón (vincristina, vinorelbina).

Además del efecto mielodepresor, pueden producir neurotoxicidad (hiporreflexia, parestesia, fatiga, etc.), alopecia y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Al igual que con el grupo de antibióticos citostáticos, hay que tener especial precaución en su administración por vía intravenosa, puesto que se pueden comportar como agentes vesicantes si se produce extravasación.

Taxoides

Se unen a la ß-tubulina promoviendo la formación de microtúbulos estables pero poco funcionales que no pueden formar el huso cromático durante la mitosis, deteniendo así la división celular.

El docetaxel está indicado en cáncer de mama y el paclitaxel en cáncer de ovario, pulmón y mama. Sus efectos adversos más frecuentes son: alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, etc.), alteraciones sanguíneas (anemia, neutropenia, etc.), alteraciones hepatobiliares y alteraciones neurológicas (neuropatía periférica).

Antineoplásicos hormonales (Ver Tabla 3)

Amplio grupo de fármacos que actúan en tumores cuyo crecimiento depende del estímulo hormonal.

Se utilizan, fundamentalmente, en procesos dependientes de hormonas sexuales como cáncer de mama y próstata.

Tabla 2. Fármacos antineoplásicos que actúan sobre la mitosis celular. Vías de administración

GRUPO DE ANTINEOPLÁSICOS	FÁRMACOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	
	Alcaloides de la vinca	Taxoides
Inhibidores de la mitosis	Vinblastina: intravenosa Vincristina: intravenosa Vindesina: intravenosa Vinorelbina: intravenosa	Docetaxel: intravenosa Paclitaxel: intravenosa

Tabla 3. Fármacos antineoplásicos hormonales. Vías de administración

ANTAGONISTAS DE ESTRÓGENOS	ANTAGONISTAS DE ANDRÓGENOS	PROGESTÁGENOS	ANÁLOGOS DE LH-RH
• Tamoxifeno: oral	• Bicalutamida: oral	• Medroxiprogesterona: oral e intramuscular	• Buserelina: subcutánea/intranasal
• Toremifeno: oral	• Flutamida: oral	• Megestrol: oral	• Goserelina: subcutánea
• Fulvestant: intramuscular			• Leuprorelina: subcutánea/ intramuscular
• Aminoglutetimida: oral			• Triptorelina: intramuscular
• Anastrozol: oral			• Nafarelina: intranasal
• Exemestano: oral			
• Letrozol: oral			

Antagonistas de estrógenos
Pueden actuar bloqueando receptores estrogénicos (tamoxifeno, toremifeno, fulvestant) o inhibiendo la formación de estrógenos endógenos, antagonistas indirectos, (aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, letrozol).

Como consecuencia se inhiben los efectos promotores del crecimiento celular de los estrógenos en determinados tejidos. Se utilizan fundamentalmente en el cáncer de mama.

Como efectos adversos pueden producir: alteraciones dermatológicas como reacciones exantemáticas, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), alteraciones neurológicas (letargo, somnolencia, cefalea, ataxia, obnubilación) y como consecuencia de su efecto antiestrogénico sofocos, hemorragia vaginal y prurito vulvar.

Antagonistas de andrógenos
Actúan bloqueando receptores androgénicos impidiendo los efectos estimulantes de los andrógenos sobre las células neoplásicas prostática. Por tanto, se administran en el cáncer de próstata normalmente asociados a agonistas de LH-RH.

Como efectos secundarios pueden producir alteraciones gastrointestinales, hepatotoxicidad y los derivados de su acción antiandrogénica.

Progestágenos
Su efecto terapéutico deriva de la acción antiestrogénica en la mujer (los progestágenos inhiben la secreción de estrógenos) y en el hombre de la acción antiandrogénica (inhiben la secreción de testosterona).

Están indicados en cáncer de próstata, mama o endometrio.

Análogos de LH-RH
Inicialmente producen un aumento de gonadotropinas (LH y FH), pero a medida que avanza el tratamiento descienden los niveles de éstas y como consecuencia disminuye la producción de estrógenos en la mujer y la de testosterona en el hombre. Se emplean en cáncer de próstata y algunos de ellos en cáncer de mama, endometriosis y fibroma uterino.

Como efectos adversos, inicialmente, pueden empeorar la sintomatología de la enfermedad por el aumento de estradiol y testosterona de forma transitoria. Por disminución de los niveles de estrógenos pueden causar: sofocos, sudores, cefalea, alteraciones del humor y sequedad vaginal; por disminución de los niveles de testosterona: impotencia sexual y pérdida de la libido.

Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario (Ver Tabla 4)

Los fármacos de este grupo potencian la acción del sistema inmunitario, ya que éste es capaz de reconocer y destruir las células cancerosas.

Los dos representantes de este grupo son la aldesleukina y la vacuna BCG. La aldesleukina tiene acción inmunomoduladora y antineoplásica. Químicamente es una glucoproteína cuya acción antitumoral es debida a que induce una respuesta citolítica, mediada por linfocitos T, en las células tumorales.

Se administra en carcinoma renal y sus efectos adversos más frecuentes son: hipotensión, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, astralgia, escalofríos, eosinofilia y fiebre.

La vacuna BCG contiene una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* preparada a partir de cultivo del *Bacillos* de Callmette-Guerin (BCG). Su administración intravesical promueve una reacción local y sistémica que puede reducir o eliminar las lesiones cancerosas superficiales de la vejiga. Se administra en el carcinoma in situ de vejiga.

Anticuerpos monoclonales con acción antineoplásica
Estos fármacos han abierto una nueva estrategia de acción antineoplásica. Las células tumorales inducen respuesta inmune y es conocido que pueden ser continuamente reconocidas y eliminadas, sólo se requiere la determinación de antígenos asociados o específicos de cada tumor, los cuales posibilitan que el sistema inmune reconozca a las células neoplásicas y desarrollen una respuesta especifica inmune contra éstas. Se administran por vía intravenosa.

Los anticuerpos monoclonales se suelen administrar asociados a otros antineoplásicos y han demostrado, como mínimo, un aumento de la supervivencia del paciente o mejoría en los síntomas relacionados con la enfermedad.

Alemtuzumab
Anticuerpo monoclonal humanizado que se une al antígeno de superficie CD52, el cual se expresa sobre la superficie de los linfocitos B y T normales y malignos. El fármaco reconoce el antígeno humano CD52 que se expresa en la leucemia crónica linfocítica y en la mayoría de los casos de linfoma no Hodgkin. El mecanismo de acción de alemtuzumab consiste en producir la lisis de linfocitos mediante mecanismos de citotoxicidad.

Tabla 4. Fármacos antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario. Vías de administración

GRUPO DE ANTINEOPLÁSICOS	FÁRMACOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN
Activos sobre el sistema	Aldesleukina: subcutánea/intravenosa
	Vacuna BCG: intravesical

Está indicado en el tratamiento de enfermedades malignas linfoides como la leucemia linfocítica crónica.

Los efectos adversos más frecuentes son: mielodepresión, con aumento significativo del riesgo de infección, hipotensión, fiebre, escalofríos, broncoespasmo, rigidez, náuseas, vómitos, diarrea astenia, cefalea, erupción, urticaria y prurito.

Bevacizumab

Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular mediador clave de la angiogénesis del tumor, actúa bloqueando la unión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG) a sus receptores en las células endoteliales vasculares, de esta forma se inhibe la neoangiogénesis en algunos tumores.

Se administra en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático.

Como efectos adversos puede producir reacciones de hipersensibilidad, hipertensión, proteinuria y hemorragias.

Cetuximab

Anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano, inhibe de forma competitiva la unión del ligando al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), sobreexpresado en un alto porcentaje de tumores sólidos humanos.

Está indicado en el cáncer colorrectal metastático que exprese receptor del factor de crecimiento epidérmico y en cáncer de cabeza y cuello.

Sus efectos secundarios pueden ser difíciles de discernir de los del irinotecán (antineoplásico derivado de la camptotecina) con el que se suele administrar de forma concomitante. Puede producir fiebre, escalofríos, astenia, disnea, dolor abdominal, conjuntivitis y reacciones de hipersensibilidad.

Rituximab

Anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une específicamente al antígeno de membrana CD20, expresado en más del 95% de los linfomas no Hodgkin de células B. Por tanto, se administra en el tratamiento de linfoma no Hodgkin folicular de células B CD20⁺ en recaída tras quimioterapia.

Sus efectos secundarios más característicos son: fiebre, escalofríos, reacciones de hipersensibilidad, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, disgeusia), hipotensión, arritmias, dolor precordial y mielosupresión.

Ibritumomab tiuxetano

Características muy parecidas al rituximab, aunque con menos experiencia que este último. Es un anticuerpo monoclonal murino que se une específicamente al antígeno de membrana CD20 y se administra en el tratamiento de linfoma no Hodgkin folicular de células B CD20⁺ en recaída o refractario a rituximab.

Como efectos secundarios puede producir astenia, escalofríos, fiebre, cefalea, rubefacción, hipotensión, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal), reacciones alérgicas, mielosupresión, infección y neoplasias secundarias.

Trastuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une con gran afinidad al receptor de superficie p185-HER2 que está sobreexpresado en un 25-30% de cánceres de mama. Se administra en cánceres de mama metastásicos con sobreexpresión de HER2 (Ver Imagen 2).

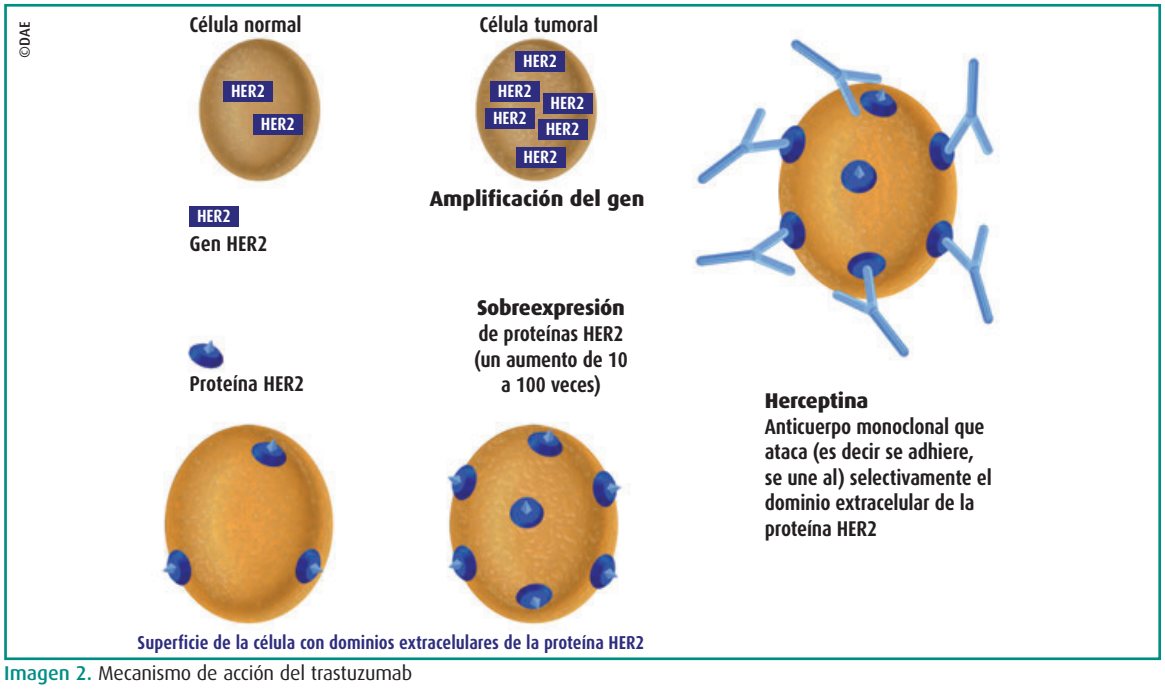


Imagen 2. Mecanismo de acción del trastuzumab

Puede producir como efectos adversos fiebre, escalofríos, astenia, cefalea, insomnio, náuseas, vómitos, tos, disnea, rinitis, sinusitis, hipotensión y alteraciones cardiacas.

Otros antineoplásicos

Bortezomib: es un inhibidor reversible del proteasoma 26S (complejo proteico cuya inhibición produce un efecto preapoptótico en las células neoplásicas), se administra en el tratamiento del mieloma múltiple refractario como terapia de tercera línea. Se administra por vía intravenosa.

Imatinib: es un inhibidor de la tirosina-quinasas relacionadas con oncogén bcr-abl del cromosoma Ph1, es el primer fármaco empleado dirigido contra la proteína anormal derivada de la anomalía cromosómica adquirida que caracteriza a la leucemia mieloide crónica. Se administra por vía oral.

PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS CITOSTÁTICOS POR VÍA INTRAVENOSA

El personal responsable de la manipulación y preparación de soluciones de antineoplásicos para administración intravenosa tiene que conocer el riesgo que conlleva esta manipulación y la necesidad de tomar medidas de precaución que le protejan frente a los efectos de estos fármacos.

No deben manejar citostáticos mujeres embarazadas, en periodo de lactancia, madres de hijos con malformaciones congénitas o historia de aborto, alergias o tratamientos previos con citostáticos y/o radiaciones.

La preparación de citostáticos es necesario que se efectúe en un recinto dedicado específicamente a ello y que cuente con una cabina de seguridad biológica con flujo de aire laminar vertical.

El manipulador llevará bata de protección de un solo uso y de baja permeabilidad, guantes de látex de máximo grosor, mascarilla y protectores oculares. Una vez preparado, el manipulador se extiende sobre la cabina un empapador estéril con el revés plastificado que deberá desecharse al acabar la preparación o cuando se produzca vertido del cistostático.

Tanto la persona que prepara el medicamento como la que lo administra debe evitar el contacto de éste con la piel y mucosas. No obstante, si el citostático entra en contacto con la piel, hay que lavar abundantemente la zona con agua y jabón neutro al menos durante 10 minutos. Si el contacto se produce a nivel de mucosas, es necesario lavar con solución salina.

Si el preparado ha salpicado a los ojos, se lava la zona y se consulta al oftalmólogo. La preparación del citostático para administración intravenosa es distinta si éste se presenta en vial o en ampolla (Ver Imagen 3).

Si se presenta en vial, los pasos a seguir son los siguientes:

Imagen 3. Preparación de citostáticos

- Desinfectar el tapón con alcohol de 70° y dejar secar.
- Introducir la aguja formando un ángulo de 45° hasta la mitad del bisel. A continuación, colocar la aguja en un ángulo de 90° para cargar la jeringa.
- Cargar con el disolvente una jeringa lo suficientemente grande para que sólo sean ocupadas 3/4 partes de su capacidad.
- Introducir el volumen de disolvente en el vial poco a poco para evitar crear presiones en su interior.
- Una vez conseguida una disolución limpia, extraer la dosis del envase, colocando una gasa estéril empapada en alcohol alrededor del punto de inserción de la aguja para evitar goteos.
- La extracción de la solución reconstituida se realizará de forma gradual.
- Si el fármaco se va a administrar disuelto en solución salina o glucosada, introducir el citostático en el suero.
- Si son viales ya diluidos, sólo hay que introducir el contenido en el suero.

Si se presenta en ampolla:

- Invertir la ampolla para retirar totalmente el líquido de la parte superior.
- Rodear el cuello de la ampolla con una gasa estéril impregnada en alcohol de 70° y dejar secar.
- Abrir la ampolla, rodeada con una gasa, siempre en dirección contraria al manipulador.
- Cargar la jeringa con el medicamento, utilizando una lo suficientemente grande para que sólo sean ocupadas 3/4 partes de su capacidad.
- Ajustar el volumen sobre gasas empapadas en alcohol de 70°.

Como normas generales, para cada citostático se usarán aguja y jeringa nuevas. Si la administración se va a efectuar con la propia jeringa, hay que utilizar las que presenten conexiones luer-lock. Todos los preparados deben ir etiquetados incluyendo observaciones específicas para su conservación. El material que haya estado en contacto con el citostático se tiene que depositar en contenedores especiales para material citotóxico que se tratará siguiendo la normativa específica para residuos peligrosos.

Para la administración de antineoplásicos se debe utilizar el mismo equipo protector descrito en la preparación. El mayor riesgo para el paciente de la administración de cistostáticos intravenosos es la extravasación. Aunque ésta es poco frecuente, sus consecuencias pueden ser graves, con probabilidad de causar necrosis extensa en la piel y tejido subcutáneo, al entrar en contacto con células y tejidos vivos. A veces es necesario someter al paciente a tratamiento quirúrgico.

Los principales signos de extravasación son: hinchazón, eritema, dolor, ardor, picazón y hematoma. Existen distintos factores que aumentan el riesgo de extravasación: pacientes que no puedan comunicarse y, por tanto, transmitir sensaciones como calor en la zona, pacientes con historia de enfermedad vascular periférica, ancianos, pacientes sometidos previamente a terapia intravenosa o radioterapia previa en la zona y localización inadecuada de la punción.

ACTIVIDADES ENFERMERAS

Para prevenir la extravasación del citostático hay que elegir una vena de buen calibre, pinchar la vena una sola vez, fijar correctamente la vía y prefundir una pequeña cantidad de suero fisiológico antes de administrar el citostático para comprobar que no existe obstrucción. Al acabar la administración, lavar la vena con suero fisiológico.

Si se produce extravasación:

- **Suspender inmediatamente la administración del citostático sin retirar la vía.**
- **Extraer unos 5 ml de sangre de la vía para extraer, a su vez, parte del fármaco extravasado.**
- **Intentar extraer el medicamento del tejido subcutáneo adyacente.**
- **Según el fármaco extravasado pueden administrarse medicamentos que alivien o contrarresten los efectos del citostático.**
- **Retirar la vía de administración.**
- **Aplicar frío o calor según el fármaco extravasado.**
- **Vigilar la zona por si se produce necrosis.**

Algunos de los antineoplásicos que producen irritación local de tejidos cuando se extravasan en cantidad suficiente son:

- Carmustina.
- Dacarbacina.
- Bleomicina.
- Citarabina.
- Daunorubicina.
- Etopóxido.
- 5-fluoruracilo.
- Ifosfamida.
- Irinotecan.
- Topotecan.
- Paclitaxel.

Otros fármacos citostáticos se comportan como agentes vesicantes capaces de producir ulceración local siempre que se extravasan. Entre ellos se encuentran:

- Daunorrubicina.
- Doxorrubicina.
- Epirubicina.
- Estramustina.
- Mecloretamina.
- Mitomicina.
- Vinblastina.
- Vindesina.
- Vincristina.
- Vinorelbina.

El mayor riesgo se produce con este último grupo, ya que pueden producir necrosis de tejido, con la posibilidad de afectar también a zonas próximas al lugar de extravasación como las articulaciones.

RESUMEN

- Los citostáticos son fármacos con unas características especiales, ya que tienen un estrecho margen de seguridad y una elevada toxicidad (que puede afectar al paciente y a quien manipula dichos fármacos). Su toxicidad es debida, fundamentalmente, a que afectan tanto a las células tumorales como a las células sanas que se dividen a mayor velocidad, como las de la médula ósea, folículos pilosos y mucosa digestiva. Como resultado, prácticamente todos los citostáticos, en mayor o menor grado, producen efectos secundarios, como por ejemplo, anemia, alopecia y alteraciones gastrointestinales.
- En el paciente sometido a quimioterapia es necesario vigilar los signos de infección, monitorizar recuentos hemáticos, descartar embarazo y lactancia antes de administrar el antineoplásico, prevenir la emesis y considerar las dosis como orientativas, ya que variarán en función de la posible combinación con otros fármacos, la toxicidad o la respuesta.
- La administración de antineoplásicos en ciclos permite la recuperación de las células sanas durante los periodos de descanso, reduciendo de forma paulatina el tumor antes de la aparición de resistencia al citostático.
- Es preciso informar al paciente y familiares de los efectos secundarios que pueden aparecer, así como del riesgo de esterilidad y teratogenicidad. Las mujeres tienen que evitar el embarazo como mínimo hasta seis meses después de finalizar el tratamiento.
- Puede ser necesaria la administración de fármacos, como antieméticos, para contrarrestar los efectos adversos de los antineoplásicos. También es muy importante el control del dolor oncológico mediante la administración de analgésicos de distinta potencia en función de la intensidad del dolor.
- Los antineoplásicos pueden actuar sobre el ADN, sobre la mitosis, sobre procesos hormonales o sobre el sistema inmunitario. Los que actúan sobre el ADN afectan a la integridad de las cadenas de ácidos nucleicos. Son potentes depresores de la médula ósea. Los citostáticos que afectan a la mitosis celular alteran la formación de microtúbulos necesarios para la formación del huso cromático en la mitosis. El subgrupo de los alcaloides de la vinca puede producir como efecto adverso característico neurotoxicidad. El grupo de antineoplásicos hormonales actúa en tumores cuyo crecimiento depende de la concentración de hormonas como los estrógenos y los andrógenos. Se utilizan, fundamentalmente, en cáncer de mama y próstata. El último grupo, citostáticos que afectan al sistema inmunitario, potencian la acción destructora de este sistema sobre las células cancerosas.
- Los antineoplásicos requieren condiciones especiales de preparación y administración, ya que éstas pueden conllevar una serie de riesgos que hay que tratar de evitar siguiendo medidas adecuadas para su manipulación. Si en la administración intravenosa de citostáticos se produce extravasación, se debe suspender inmediatamente la administración y seguir las pautas descritas con anterioridad. Es necesario conocer los factores que aumentan el riesgo de extravasación: pacientes que no pueden comunicar sensaciones (calor, dolor, ardor, picor en la zona), pacientes con historia de enfermedad vascular periférica, ancianos, pacientes sometidos a terapia intravenosa o radioterapia previa en la zona y localización inadecuada de la punción.
- Los grupos de antineoplásicos más peligrosos en caso de extravasación son los alcaloides de la vinca y los antibióticos antineoplásicos, ya que se pueden comportar como agentes vesicantes y producir ulceración y necrosis del tejido en la zona.

BIBLIOGRAFÍA

- Barrachina Belles L. Enfermería médico-quirúrgica. Barcelona: Masson; 2000.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Martínez MT, García F, Hernández MJ, Manzanera Saura JT, Garrigós JA. Los citostáticos. Enfermería Global 2002; 1. [En línea] [fecha de acceso: 23 de marzo de 2008]. URL disponible en: http://www.um.es/eglobal/1/01c05.html
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

BLOQUE

XI

FARMACOLOGÍA ESPECIAL

43 Farmacología dermatológica

44 Farmacología oftalmológica y otológica

43 Farmacología dermatológica

Piedad Pradillo García

Objetivos

- Identificar los principales grupos de fármacos tópicos dermatológicos.
- Conocer las características farmacológicas más destacadas de cada uno de los grupos.
- Distinguir los distintos tipos de preparados farmacológicos dermatológicos, sus características y las patologías en las que están indicados.
- Contribuir al correcto uso de estos fármacos mediante la educación farmacológica.
- Detectar los efectos adversos que puedan aparecer tras la administración de estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades dermatológicas pueden ser tratadas por vía tópica o por vía sistémica, no obstante, algunas patologías pueden requerir tratamiento por ambas vías. En este capítulo, excepto en casos especiales, se exponen solamente las características principales de los fármacos para aplicación tópica. Algunos fármacos tópicos, como los antisépticos, no serán tratados por ser objeto de estudio en otros capítulos del libro.

La piel no debe ser agredida con la aplicación indiscriminada de fármacos, de hecho, en algunos casos, los fármacos producen en la piel más daño que beneficio. Entre los fármacos que se aplican tópicamente en la piel los más conflictivos suelen ser los antibióticos y los corticoides. Los primeros pueden producir sensibilización y los segundos alteraciones locales y sistémicas.

Antes de iniciar el tratamiento dermatológico hay que tener en cuenta que es conveniente intentar encontrar previamente el diagnóstico (un corticoide tópico puede enmascarar muchas dermatosis), que no siempre se precisa un tratamiento, ya que algunas enfermedades autoinvolucionan, lo que se tiene que explicar al paciente, y que es necesario elegir entre tratamiento tópico y/o sistémico. Los tópicos permiten concentrar el fármaco sobre la lesión, con poca absorción sistémica y, por tanto, con menos efectos secundarios generales. Ahora bien, la circulación dérmica transita a 0,2 mm de la superficie cutánea y siempre se absorbe una cierta cantidad de medicamento. Esto es importante en las dermatosis extensas si se utiliza la cura oclusiva (que aumenta la penetrabilidad del fármaco) o si se trata a un niño o a un anciano, ya que poseen una menor barrera cutánea. Otros factores que se han de valorar son la relación coste/beneficio, riesgo/beneficio y comodidad/beneficio.

PREPARADOS FARMACOLÓGICOS EN DERMATOLOGÍA

Los preparados farmacológicos que se aplican directamente sobre la piel están formados normalmente por dos partes, el fármaco o principio activo y el vehículo o base. También contienen productos secundarios como, por ejemplo, conservantes, aromatizantes y colorantes. La base aporta las características físicoquímicas al medicamento e influye en la capacidad de penetrar del fármaco a través de la capa córnea, puesto que tiene como función transportar el principio activo hacia el interior de la piel. Por otro lado, la base no tiene actividad farmacológica, pero es muy importante elegir la adecuada para cada afección cutánea, requiriendo cada tipo de lesión una base determinada; de hecho, el efecto terapéutico del preparado puede depender total o parcialmente del vehículo elegido. Si la base no es la adecuada no sólo puede anular o disminuir el efecto del fármaco, sino que puede agravar la patología existente.

En general, se considera que el vehículo ideal debe ser fácil de aplicar y retirar, homogéneo, estable químicamente, atóxico, no irritante ni alergénico y que impida el crecimiento microbiológico. La base se escoge, fundamentalmente, en función del grado de inflamación y, en menor medida, en función de la localización de la zona a tratar. Tanto el principio activo como el vehículo tienen una gran importancia ya que, como ya se ha dicho, el uso de un principio activo adecuado en un excipiente equivocado puede empeorar la patología existente.

La base también influye en la absorción del fármaco en los vehículos muy grasos como, por ejemplo, las pomadas, donde la absorción es mayor. No obstante, existen más factores capaces de modificar dicha absorción (Ver Tabla 1). Así, la absorción es mayor en zonas con abundantes folículos pilosebáceos y en las zonas donde es más fina la capa córnea, por tanto, la absorción es máxima en la cara, las axilas, la zona genital o los párpados y mínima en palmas o plantas.

En el recién nacido, la absorción es mayor por inmadurez de la capa córnea. En general, se admite que a menor edad, más absorción. En cuanto a la superficie de aplicación hay que tener en cuenta que para los fármacos cuyo coeficiente de absorción es alto, como los corticoesteroides, a mayor superficie de aplicación mayores posibilidades de efectos sistémicos e incluso tóxicos, por lo que es conveniente evitar fármacos tópicos muy absorbibles que puedan ocasionar efectos no deseados.

El grado de hidratación de la piel también influye en la absorción, a mayor hidratación mayor es la absorción. La humedad ambiental y la oclusión bajo una película plástica impermeable aumentan la hidratación y, por tanto, la penetración del fármaco. Así, la cura oclusiva,

Tabla 1. Factores que modifican la absorción de fármacos por vía tópica

DEPENDIENTES DEL PACIENTE	DEPENDIENTES DEL MEDICAMENTO
Lugar y superficie de aplicación	Fármaco
Edad	Vehículo
Hidratación e integridad de la piel	
Inflamación	

que consiste en cubrir con un plástico la zona tras la aplicación del fármaco y que se emplea sobre todo con los corticoides y los queratolíticos, puede aumentar la absorción del principio activo hasta 100 veces, lo que potencia el efecto terapéutico, pero también los efectos adversos, debiendo utilizarse con precaución. La falta de integridad de la piel, el daño del estrato córneo o la inflamación también pueden aumentar de forma significativa la absorción.

TIPOS DE PREPARADOS DERMATOLÓGICOS

Lociones

Son preparados farmacológicos líquidos que suelen contener un polvo insoluble en suspensión, por lo que normalmente necesitan agitarse. Están indicados en lesiones inflamatorias agudas o exudativas, dermatosis extensas, pieles grasas, procesos congestivos y pruriginosos y son el vehículo más adecuado para aplicación en áreas pilosas (cuero cabelludo, pubis, axilas) y cara. La absorción del principio activo suele ser baja.

Geles

Son productos semisólidos que se licuan cuando se calientan al entrar en contacto con la piel y el agua que contienen se evapora. Son parecidos a la loción, pero su efecto es algo más duradero y suelen contener alcoholes, por lo que pueden ser irritantes para las mucosas o si se aplican sobre una piel con fisuras. Es útil en dermatosis agudas, áreas pilosas, cara y pieles grasas; por ejemplo, en dermatosis crónicas con incremento de la seborrea como el acné, ya que al evaporarse el agua, el fármaco persiste y actúa. La absorción del principio activo es media o baja.

Cremas

Son emulsiones estables que contienen un aceite emulsionado en agua, fáciles de lavar e indicadas en lesiones húmedas, dermatosis agudas y subagudas, áreas de piel fina (axila, escroto, cara) y dermatosis extensas. La absorción del principio activo es media.

Ungüentos

Preparados de consistencia blanda, aunque más consistentes que las cremas y más difíciles de lavar, ya que se acumulan en el estrato córneo formando una capa oclusiva que impermeabiliza la piel y tienen efecto térmico y congestionante, y favorecen la hidratación, por lo que, se aumenta la absorción percutánea de los principios activos que transportan. Se componen de agua emulsionada en una base oleosa. Están indicados en dermatosis crónicas de áreas con una capa córnea gruesa como son las palmas, las plantas, los codos y las rodillas con lesiones secas, no descamativas, hiperqueratósicas y liquenificadas. La absorción del principio activo es muy alta.

Pomadas

Son preparados más consistentes y difíciles de lavar que los ungüentos. Como estos, están indicadas en dermatosis crónicas con lesiones secas, descamativas e hiperqueratósicas, como eccemas secos y psoriasis, áreas de piel gruesa (palmas, plantas), dermatosis extensas y localizadas y pieles secas. Producen una capa impermeable sobre la lesión, preservando la humedad cutánea y favoreciendo la hidratación, la penetración de los principios activos y, por tanto, la absorción del fármaco es alta.

Polvos

Son preparados sólidos, secos, formados de partículas muy pequeñas que están indicados en lesiones de zonas de flexión o pliegues cutáneos, sobre todo si están húmedos o ulcerados. Los más usados son los inorgánicos como el talco y el óxido de cinc. No atraviesan la capa córnea, por lo que se utilizan por su acción superficial, principalmente ejercen un efecto secante y están contraindicados en zonas con heridas.

Pastas

Son mezclas muy espesas de polvo y grasa. Están indicadas en lesiones liquenificadas y cuando se quiere delimitar bien el campo de aplicación, ya que no se extiende fácilmente.

PRINCIPIOS ACTIVOS DERMATOLÓGICOS

Corticoides

Los corticoides tópicos son fármacos muy empleados en dermatología, a veces de forma excesiva, por su efecto beneficioso en múltiples dermatopatías (eccema, psoriasis, dermatitis alérgicas) caracterizadas por hiperproliferación, alergia y/o fenómenos inflamatorios. Además, actúan con rapidez, tienen una gran eficacia antiinflamatoria, son de fácil aplicación (por lo que tienen una alta aceptabilidad por los pacientes), rara vez producen reacciones alérgicas, son muy estables en el vehículo y generalmente tienen una baja incidencia y severidad de efectos secundarios.

Los preparados dermatológicos con corticoides se aplican, normalmente, en forma de pomada o crema. A veces puede ser útil la cura oclusiva, que se suele mantener durante 24 horas aplicada con el fin de favorecer

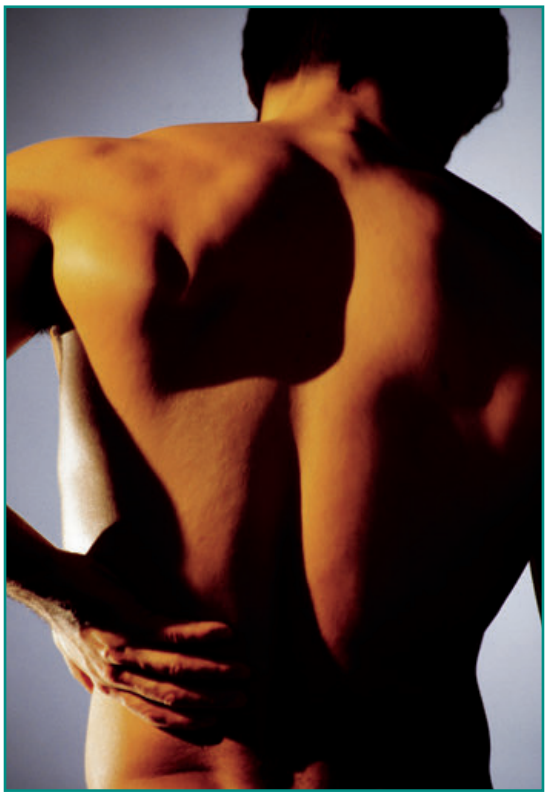


Imagen 1. La espalda es una de las zonas donde la absorción de corticoides es menor

la penetración del glucocorticoide. En algunas ocasiones, como cicatrices hipertróficas queloides, puede ser necesario inyectar el fármaco por vía intradérmica en la propia lesión.

El uso sistémico de corticoides se reserva para cuadros dermatológicos graves como, por ejemplo, pénfigo, enfermedades del colágeno, dermatitis alérgicas graves, etc.

La utilización de corticoides tópicos se inicia en la década de 1950 con la hidrocortisona. Posteriormente, se realizaron sucesivas modificaciones en la molécula base y se añadieron distintos vehículos, logrando así una mayor potencia antiinflamatoria y efectos farmacológicos en distintas patologías dermatológicas.

Los corticoides actúan, fundamentalmente, como antiinflamatorios y antialérgicos por vía tópica. Sus principales indicaciones son: dermatosis inflamatorias de origen infeccioso, dermatitis seborreica, dermatitis por contacto, neurodermatitis localizadas, liquen plano, dermatosis eccematosa, psoriasis, etc.

Se aplican dos o tres veces al día en capa fina, en dermatopatías rebeldes se puede aplicar un vendaje oclusivo que se renovará diariamente.

La efectividad y los efectos secundarios están en relación con la potencia. La de los preparados tópicos de corticoides depende de cuatro factores:

- Las características químicas del fármaco. En general, los derivados fluorados (fluocinolona, betametasona, etc.) son más potentes que los no fluorados.
- La concentración a la que se encuentra el fármaco en el preparado farmacológico.
- El vehículo utilizado. Cuanto más graso sea el excipiente, mayor es la cesión de fármaco a la piel. Así, a igualdad de principio activo y de concentración, la potencia decrece en este orden: ungüento, pomada, gel, crema y loción.
- El lugar de aplicación. Como ya se ha visto, hay zonas de mayor absorción (escroto, axilas, párpados, cuero cabelludo) y otras (espalda, antebrazos, rodilla, palma de la mano) donde la absorción es mucho menor (Ver Imagen 1).

Los corticoides tópicos se clasifican en cuatro grupos: potencia débil, potencia intermedia, potencia alta y potencia muy alta (Ver Tabla 2). El corticoide más potente en la actualidad es el clobetasol (0,05%).

En principio, es necesario emplear los menos potentes ya que los más potentes, aunque pueden producir una curación más rápida, presentan el riesgo de efectos secundarios sobre la piel, mayor a mayor potencia. El riesgo de efectos secundarios también depende de otros factores como el área de aplicación, la duración del tratamiento y de si se usa o no vendaje oclusivo.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios de los corticoides tópicos son principalmente locales: atrofia dérmica, pérdida de colágeno, estrías cutáneas (sobre todo en niños), hipertricosis, telangiectasias, fragilidad cutánea (que se manifiesta por la formación de hematomas con microtraumatismos), petequias, retraso de la cicatrización de las heridas (Ver Imagen 2), hipo o hiperpigmentación de la piel y diseminación de infecciones tanto bacterianas como víricas. Además, existe la posibilidad de enmascaramiento de dermatosis preexistentes, generalmente infecciones o alergias.

Aunque son raros, también es posible observar efectos sistémicos en función de distintos factores como la potencia del fármaco, el uso de vendaje oclusivo, el lugar

Imagen 2. Uno de los efectos secundarios de los corticoides tópicos es el retraso de la cicatrización de las heridas

Tabla 2. Algunos corticoides tópicos clasificados según su potencia, teniendo en cuenta la naturaleza del corticoide y su concentración

Clase	Molécula de corticoide tópico
IV (potencia muy alta)	Clobetasol, propionato (0,05%) Halcinonida (0,1%)
III (potencia alta)	Beclometasona, dipropionato (0,025%) Betametasona, dipropionato (0,05%) Budesonido (0,025%) Diflucortolona, valerato (0,1%) Fluocinolona, acetónido (0,025%) Fluocinónido (0,05%) Mometasona, furoato (0,1%) Prednicarbasona (0,25%)
II (potencia intermedia)	Clobetasona, butirato (0,05%) Dexametasona (0,2%) Flumetasona, pivalato (0,02%) Triamcinolona, acetónido (0,04%)
I (potencia débil)	Hidrocortisona (1%, 2,5%) Fluocortina (0,75%) Metilprednisolona, acetato (1%)

de aplicación, el porcentaje de la superficie corporal tratada y el estado de la capa córnea, como un posible retraso del crecimiento infantil.

Para minimizar el riesgo de efectos secundarios se recomienda emplear corticoides de baja y media potencia en niños, en cara y pliegues y en dermatosis muy extensas. Los de potencia alta deben reservarse para aplicaciones en palmas y plantas, en dermatosis liquenificadas o cuando se prevea que el tiempo de aplicación será corto.

Como regla general, no hay que esperar efectos sistémicos si la dosis semanal de un corticoide potente no supera los 30 g en adultos o los 10 g en niños pequeños. Con los preparados de potencia débil o intermedia raramente se ven efectos sistémicos.

Por otro lado, los corticoides pueden ir perdiendo de forma progresiva el efecto cuando se usan un tiempo prolongado, lo que puede obligar a pasar a uno de mayor potencia para conseguir el mismo resultado. Para evitarlo, se recomienda no sobrepasar las cuatro semanas de tratamiento ininterrumpido y, en caso de enfermedades crónicas, hacer un tratamiento intermitente intercalando periodos de descanso o alternarlos con otros fármacos.

Los corticoides también pueden ocasionar un rebrote intenso de la dermatosis tratada a los pocos días de suspender la aplicación del fármaco, por lo que se ha de tener precaución en determinadas dermatosis crónicas, como la psoriasis o la rosácea. Este fenómeno puede minimizarse retirando paulatinamente el corticoide, pasando a una aplicación a días alternos y/o sustituyéndolo progresivamente por uno de menor potencia. Los corticoides potentes hay que reservarlos para enfermedades graves o refractarias a preparaciones más débiles y a regiones dérmicas de escasa permeabilidad.

Los corticoides tópicos se suelen aplicar dos o tres veces al día en capa fina, excepto la mometasona que se aplica una vez al día.

Contraindicaciones

Existen una serie de contraindicaciones generales en el uso de los corticoides como infecciones bacterianas, fúngicas y virales de la piel, ya que pueden diseminarlas por su capacidad inmunosupresora. Tampoco suelen emplearse en algunas dermatosis como la rosácea; en ésta, aunque aparentemente parece producirse una mejoría inicial tras su aplicación, posteriormente se da un rebrote y empeora. Todo ello conduce a que, con facilidad, el paciente desarrolle una "adicción a los corticoides tópicos" y no se atreva a suspenderlos.

Precauciones de administración

En cuanto a las precauciones generales, no hay que utilizar en terapia ocular ni en zonas próximas a los ojos. En pacientes con glaucoma se puede producir un aumento de la presión ocular. En el embarazo se debe evitar su aplicación en grandes dosis, zonas extensas o tratamientos prolongados. En general, no hay que aplicar vendaje oclusivo en zonas muy extensas de la piel, ya que puede originarse absorción sistémica con riesgo de toxicidad. Es necesario recomendar suspender el tratamiento gradualmente y evitar siempre que sea posible el uso de corticoides potentes en niños pequeños porque la absorción sistémica puede provocar retraso en el crecimiento, teniendo en cuenta que los pañales pueden hacer efecto de vendaje oclusivo e incrementar la absorción.

Antibacterianos

Las infecciones bacterianas leves de la piel pueden tratarse mediante tratamiento tópico de una base que contenga un antibiótico o un quimioterápico antibacteriano,

pero las infecciones graves de la piel, las muy extensas o profundas, no responden adecuadamente a la aplicación tópica ya que estos componentes no penetran en profundidad en los tejidos infectados. En estos casos, hay que recurrir a la administración sistémica del fármaco, normalmente oral, con el fin de alcanzar concentraciones superiores en dermis (Ver Imagen 3).

La aplicación tópica de antibióticos activos frente a bacterias Gram+ suele ser eficaz en la mayoría de las infecciones dermatológicas superficiales. Pero la antibioterapia tópica tiene dos inconvenientes: la rápida aparición de resistencias bacterianas y la sensibilización del paciente, sobre todo con antibióticos del grupo de las penicilinas, lo cual puede producir reacciones anafilácticas cuando se administran posteriormente por vía sistémica.

Antibióticos

Entre los antibióticos más usados se pueden citar la mupirocina, la gentamicina y el ácido fusídico. También se aplican asociaciones como, por ejemplo, bacitracina con neomicina. En este caso hay que evitar tratamientos de más de una semana de duración para minimizar las sensibilizaciones. Están indicados en infecciones bacterianas cutáneas como impétigo, furunculosis, quemaduras, piodermia, úlceras dérmicas, eccema seco, panadizo, úlcera cutánea, eccemas microbianos, acné, foliculitis, etc.

En general, los efectos adversos de estos antibióticos tópicos son leves y transitorios, los más característicos son las alteraciones alérgicas/dermatológicas (urticaria, prurito, erupciones exantemáticas, eritema, sequedad de la piel) y si aparecen hay que suspender el tratamiento. En tratamientos prolongados, hay riesgo de superinfección y también se puede llegar a producir sensibilización alérgica en el paciente.

Mupirocina
Es un antibiótico de uso tópico, de acción bactericida a concentraciones terapéuticas, que actúa inhibiendo la síntesis bacteriana de proteínas y ARN. Actúa sobre bacterias aeróbicas Gram+, así como sobre *Neisseria* y *Haemophillus* y algunos otros Gram– aeróbicos.

Imagen 3. Para alcanzar concentraciones superiores en dermis en las infecciones graves de la piel se recurre a la administración sistémica del fármaco, normalmente oral

Es un buen antibiótico que no tiene resistencia cruzada con otros antibióticos, induce pocas resistencias y es poco sensibilizante.

Gentamicina
Es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos, con acción bactericida (al menos para las bacterias aeróbicas). Actúa interfiriendo con la síntesis proteica bacteriana. Presenta un amplio espectro, actuando preferentemente sobre bacterias Gram– aeróbicas, incluyendo enterobacteriáceas, pseudomonas y *Haemophilus*. También es activo sobre estafilococos, incluyendo cepas productoras de ß-lactamasas.

Ácido fusídico
Es un antibiótico esteroídico, con acción bacteriostática, que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas, fundamentalmente Gram+ aeróbicas o anaeróbicas, especialmente sobre *Staphylococcus aureus*. Usualmente se aplica cada ocho horas durante unos siete días. Se debe aplicar en capa fina directamente sobre la zona afectada, realizando un ligero masaje, sin utilizar vendaje oclusivo.

Quimioterápicos

De los quimioterápicos, se emplean, entre otros, las sales de plata (sulfadiazina argéntica) y la nitrofurazona, especialmente como preventivos de infecciones secundarias a quemaduras.

Sulfadiazina argéntica
Tiene acción bactericida para la mayoría de las bacterias Gram+ y Gram– y levaduras. Es especialmente activa frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Clostridium perfringens*.

Se administra en el tratamiento y prevención de infecciones en las quemaduras de segundo y tercer grado, en las úlceras de las piernas y en otras heridas, por vía tópica. En heridas y quemaduras no muy contaminadas puede ser suficiente aplicarla una o dos veces al día; en heridas y quemaduras muy contaminadas, cinco o seis veces al día.

Hay que tener en cuenta que es necesario lavar y limpiar la herida inicialmente, aplicar una capa de unos 3 mm de grosor sobre la superficie mediante una espátula estéril o con la mano cubierta con un guante estéril y cubrir con un vendaje adecuado. En cada cambio de vendaje y reposición del fármaco, eliminar los restos de la aplicación anterior, lavando cuidadosamente la herida con solución salina isotónica. Es recomendable reservar cada envase para un solo paciente.

Hay que considerar que el riesgo de sensibilización del paciente es elevado con las sulfamidas como la sulfadiazina, por lo que es conveniente restringir su aplicación tópica.

En cuanto a los efectos adversos, excepcionalmente, puede producir reacciones de hipersensibilidad: enrojecimiento, urticaria, descamación de la piel, en cuyo caso se suspenderá el tratamiento; aunque la incidencia de reacciones de hipersensibilidad es menor que con otras sulfamidas. Al igual que con otros fármacos, existe riesgo de absorción en función de factores ya descritos, por lo que no se puede descartar la aparición de efectos adversos sistémicos propios de las sulfamidas.

Nitrofurazona
Es un fármaco bacteriostático que se administra en preparados farmacológicos que suelen llevar incorporado un excipiente, polietilenglicol, con efecto exudativo y depurador. Es eficaz por su actividad y favorece la cicatrización en el tratamiento de heridas por traumatismo, quemaduras o intervención quirúrgica.

Antivíricos

El antiviral tópico más empleado en dermatología es el aciclovir, de acción virostática. Es un agente antiherpético que actúa inhibiendo la síntesis celular de ADN viral. Actúa exclusivamente sobre el virus ADN, especialmente, herpes simple y varicela zóster.

Se utiliza en el tratamiento de pacientes inmunocompetentes con infecciones cutáneas localizadas causadas por el virus del herpes simple, en particular herpes genital inicial y recurrente, y herpes labial. En este último, produce un alivio local de los síntomas (picor, escozor u hormigueo).

Su aplicación tópica puede mejorar la evolución del herpes cutáneo, tanto el simple como el zóster, si se aplica lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y cinco veces al día durante cinco días. Si no se obtiene curación completa se puede continuar el tratamiento cinco días más.

Los efectos adversos de este medicamento son frecuentes, aunque suelen ser leves y transitorios. Los más característicos son las alteraciones dermatológicas (sensación de quemazón cutánea, prurito, etc.).

Es preciso tener especial precaución en pacientes gravemente inmunodeprimidos (pacientes con SIDA, receptores de trasplante de médula ósea, tratamiento con radioterapia o quimioterapia). No se debe aplicar en membranas mucosas tales como el interior de la boca, nariz o vagina, ya que podría causar irritación local y se ha de tener especial cuidado para evitar el contacto con los ojos.

Si los síntomas empeoran o no se observa mejoría en 10 días de tratamiento, habría que reevaluar la situación clínica.

Antifúngicos tópicos

Las micosis superficiales son dermatosis muy frecuentes. En la piel del cuerpo (dermatomicosis) suelen deberse a tricofitos y epidermofitos. Las que afectan a piel lampiña son tratables en su mayoría en forma local. En el cuero cabelludo (tiñas) y en las uñas (onicomicosis) suelen deberse a *Microsporum* y tricofitos, se suelen tratar con antimicóticos sistémicos y tópicos. Antes de comenzar el tratamiento de una micosis es conveniente la identificación del hongo.

Existen gran cantidad de fármacos en preparados tópicos, solos o mezclados con otros principios activos, de antifúngicos como omoconazol, bifonazol, clotrimazol, miconazol, flutrimazol, nistatina, sertaconazol, ciclopirox, terbinafina y naftifina. Por vía oral se suelen usar el fluconazol y el ketoconazol en algunas micosis cutáneas y la grisesfulvina es especialmente útil en cierto tipo de tiñas.

En general, en la aplicación tópica de antifúngicos hay que tener una serie de precauciones como evitar el contacto con los ojos, lavar y secar minuciosamente la zona a tratar y no emplear vendajes oclusivos o que no dejen transpirar, ya que podrían favorecer el desarrollo de levaduras y la consiguiente irritación cutánea. En caso de infecciones intertriginosas (submamaria, interdigital, interglútea, inguinal) la aplicación puede cubrirse con una gasa, especialmente durante la noche. Hay que tener en cuenta que el uso irregular o la interrupción prematura del tratamiento aumentan el riesgo de recaídas.

Los efectos adversos de estos fármacos tópicos son, en general, leves y transitorios. Los efectos secundarios más característicos son: alteraciones alérgicas/dermatológicas (eritema, prurito, sensación de quemazón y más raramente dermatitis por contacto), en las uñas se puede producir enrojecimiento y descamación de la piel periungueal y fenómenos de sensibilización por uso prolongado.

Omoconazol
Es un antifúngico con acción fungistática que actúa alterando la permeabilidad de la membrana fúngica, al inhibir la síntesis de ergosterol, componente fundamental de la membrana de los hongos. Presenta un amplio espectro antifúngico, incluyendo dermatofitos (*Trichophyton*, *Epidermophyton floccosum* y *Microsporum*), levaduras (*Candida*, etc.), hongos levaduriformes (*Malassezia furfur*) y *Aspergillus*. También es activo frente a bacterias Gram+ como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*.

Bifonazol, clotrimazol, miconazol y flutrimazol
Tienen acción fungistática y actúan, como el omoconazol, alterando la permeabilidad de la membrana fúngica, al inhibir la síntesis de ergosterol. Son antifúngicos de amplio espectro, incluyendo dermatofitos y levaduras, también son activos frente a *Tricomonas vaginalis*.

Nistatina
Es antibiótico y antifúngico con acción fungistática, altera la permeabilidad de la membrana del hongo al formar canales iónicos en la misma. Presenta un amplio espectro antifúngico, incluyendo dermatofitos y levaduras, aunque su acción sobre dermatofitos es moderada.

Sertaconazol
Tiene acción fungicida. Actúa alterando la permeabilidad de la membrana fúngica al inhibir la síntesis de ergosterol. Presenta un amplio espectro antifúngico, incluyendo dermatofitos y levaduras (*Candida*, etc.). Es activo también frente a *Trichomonas vaginalis* y bacterias Gram+.

Ciclopirox
Es un antifúngico de acción fungistática que provoca una depleción de electrolitos celulares fúngicos que conduce a la reducción de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Presenta un amplio espectro antifúngico, incluyendo dermatofitos y levaduras. También es activo frente a *Trichomonas vaginalis*. Como se verá más adelante, existe un preparado de ciclopirox-olamina en forma de champú efectivo en dermatitis seborreica.

Terbinafina
Actúa por inhibición de la enzima escualeno epoxidasa en la membrana celular del hongo, interfiriendo el primer paso de la biosíntesis del esterol fúngico. Esto conduce a una deficiencia en ergosterol y a una acumulación intracelular de escualeno, lo que produce la muerte celular del hongo. Su acción es fungicida y presenta una muy alta actividad frente a dermatofitos, incluso a concentraciones bajas, siendo variable su acción frente a *Candida* y no es activo sobre *Malassezia furfur*.

Naftifina
Tiene acción fungicida. Actúa alterando la estructura de la membrana fúngica, al inhibir la síntesis de ergosterol. Es especialmente activa frente a dermatofitos, siendo menor su actividad frente a levaduras.

Antipsoriásicos

La psoriasis es una dermatitis de etiopatogenia no bien conocida, por tanto, el tratamiento eficaz en este contexto significa un alto porcentaje de remisiones de las lesiones junto con un tiempo relativamente largo sin reaparecer.

Algunos de los fármacos más utilizados son calcipotriol, tacalcitol, *polypodium leucotomos*, brea de hulla y el ácido salicílico.

Calcipotriol
Es un derivado sintético de la vitamina D que actúa inhibiendo la proliferación epidérmica y promoviendo la diferenciación de los queratocitos. Se administra por vía tópica y está indicado en el tratamiento de la psoriasis vulgar.

Se presenta en pomada y en loción (para el uso en el cuero cabelludo). La dosis máxima es de 100 g de pomada a la semana, comenzando con una aplicación cada 12 horas, pudiendo ser reducida a una aplicación cada 24 horas cuando se considere apropiado. La aplicación dos veces al día de la pomada en combinación con fototerapia es eficaz y muy bien tolerada por el paciente al igual que con corticoides tópicos. En este último caso, se recomienda su aplicación alternativamente, es decir, se aplicará uno por la mañana y el otro por la noche.

Los efectos adversos más característicos son las alteraciones alérgicas/dermatológicas (dermatitis, eritema, prurito, sensación de quemazón cutánea). El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente alguna reacción dermatológica alrededor de la boca o la nariz.

El medicamento se tiene que aplicar, exclusivamente, sobre áreas psoriásicas y tras su aplicación debe procederse a un cuidadoso lavado de las manos, a fin de evitar una posible dermatitis de contacto.

Tacalcitol
Es también un derivado de la vitamina D. Actúa inhibiendo la proliferación de los queratinocitos, estimula su diferenciación y modula el proceso inflamatorio, mejorando el proceso psoriásico.

Se administra por vía tópica y, como en el caso anterior, también está indicado en el tratamiento de la psoriasis vulgar. La cantidad aplicada no ha de exceder los 5 g/día y, generalmente, el tratamiento no ha de ser superior a las 12 semanas/año.

Como el calcipotriol, su principal efecto secundario son las alteraciones alérgicas/dermatológicas y el tratamiento tiene que ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente alguna reacción dermatológica alrededor de la boca o la nariz. Se aplicará, exclusivamente, sobre áreas psoriásicas y, tras la aplicación del producto, debe procederse a un cuidadoso lavado de las manos, a fin de evitar una posible dermatitis de contacto.

La luz ultravioleta puede degradar el producto, por lo que cuando se asocien ambas terapias, el tratamiento con rayos UVA se realizará por la mañana y el tacalcitol se aplicará por la noche.

Polypodium leucotomos
Está indicado en el tratamiento de la psoriasis, dermatitis atópica y alteraciones patológicas en las que el factor dominante sea la degradación del colágeno.

Se administra por vía oral, a dosis de 120-240 mg tres veces al día, preferentemente una hora antes de las comidas. En dermatitis atópica la dosis es mayor, 160-280 mg/día, durante los dos primeros meses. Trascurrido este periodo hay que reducir paulatinamente la dosis, hasta completar el tiempo de tratamiento, que suele ser de seis meses.

Puede interaccionar con los digitálicos potenciando su acción, por lo que se deberá reducir la dosis de estos,

además, el alcohol puede retardar o disminuir su absorción oral (evitar la administración conjunta).

En cuanto a sus efectos adversos, son muy raros y sólo de forma excepcional puede producir molestias gastrointestinales.

Ácido salicílico
Actúa como queratolítico y es eficaz sobre todo en cuadros leves de psoriasis y los caracterizados por placas gruesas, ya que deshace el cemento intercelular de la capa córnea. Se emplea en forma de solución a concentración variable, también está incluido en algunos preparados para el tratamiento del acné.

Tiene el inconveniente de provocar con frecuencia una irritación excesiva de la piel, por lo que en la actualidad se tiende a no emplearlo.

Brea de hulla
Es un fármaco más potente que el ácido salicílico y a veces se emplea asociado con él o con óxido de zinc. Aunque es un remedio antiguo, todavía es útil en algunos casos de psoriasis y otras afecciones dermatológicas que cursan con queratinización. Se presenta, normalmente, en forma de gel y está contraindicado en inflamación cutánea aguda, lupus eritematoso o infección cutánea. Como efectos secundarios puede generar irritación, erupciones acneiformes y fotosensibilidad.

Antiacneicos

El acné se caracteriza por la inflamación de las glándulas pilosebáceas de la piel con obstrucción de sus poros y la aparición de diferentes lesiones. Por ello, es importante eliminar la queratina que obstruye los poros y retiene la secreción sebácea con posterior infección por la bacteria anaerobia *Propiobacterium acnes*.

Algunos de los antiacneicos más empleados son isotretinoína, tretinoína, daptaleno, peróxido de benzolilo y antibióticos como la clindamicina.

Isotretinoína (ácido cis-retinoico)
Actúa reduciendo el tamaño de la glándula sebácea, aumentando la diferenciación de las células foliculares pilosebáceas y reduciendo la producción de sebo, de esta forma se alteran las condiciones de crecimiento del *Propiobacterium acnes*; además, tiene efecto antiinflamatorio.

La isotretinoína es un análogo de vitamina A indicada en el tratamiento sistémico de formas graves de acné, acné quístico o nodular y acné resistente a otros tratamientos.

Se administra por vía oral con las comidas y la dosis se debe ajustar individualmente, siendo la habitual 0,5- 1 mg/kg/día. En caso de enfermedad muy grave o acné a nivel del tronco se pueden necesitar hasta 2 mg/kg/día. La duración del tratamiento oscila entre 16 y 24 semanas o incluso más si se utilizan dosis menores por intolerancia grave a la dosis normal. En caso de recaída, se dejará un intervalo de al menos ocho semanas antes de reestablecer el tratamiento.

En cuanto a los efectos adversos, en su mayoría están relacionados con la dosis y generalmente desaparecen rápidamente con la suspensión del tratamiento. Puede producir las siguientes alteraciones:

- Síntomas asociados a hipervitaminosis A como sequedad y fragilidad de piel y mucosas de ojos, nariz, labios, manifestados como sequedad de labios, epistaxis, ronquera, intolerancia a las lentes de contacto, etc.
- Dermatológicas: dermatitis facial, prurito, sudoración, alopecia reversible, fragilidad del cabello, acné fulminante, hirsutismo, hiperpigmentación, paroniquia.
- Musculoesqueléticas: mialgia, artralgia, hiperostosis, tendinitis.
- Neurológicas/psíquicas: cefalea, hipertensión intracraneal, convulsiones.
- Oftálmicas/otológicas: alteración de la visión, pérdida de audición para ciertas frecuencias, disminución de la visión nocturna, catarata lenticular, queratitis.
- Gastrointestinales y hepatobiliares: náuseas y aumento transitorio o reversible de transaminasas.
- Hematológico: anemia, leucopenia, alteración del número de plaquetas y aumento de la velocidad de sedimentación.
- Respiratorios: broncoespasmo.
- Metabólicos: hiperlipemia, hiperuricemia.
- Otras alteraciones: aumento de las infecciones por *Staphylococcus aureus*, tanto locales como sistémicas. Linfadenopatía, hematuria, proteinuria, aumento del riesgo de pancreatitis en pacientes con triglicéridos elevados, vasculitis.

La isotretinoína oral, como otros retinoides, es un potente agente dismorfogénico en animales, produciendo un síndrome fetal específico caracterizado por malformaciones en el SNC, craneofaciales, cardiacas y tímicas. Por tanto, antes de administrarla a una mujer en edad fértil es necesario haber descartado la existencia de un embarazo, su administración está absolutamente contraindicada en mujeres embarazadas. Es necesario tomar medidas anticonceptivas eficaces no sólo durante su uso, sino al menos un mes antes y otro después del mismo.

Además del embarazo y de alergia conocida al fármaco, está contraindicado en la lactancia y en niños y pacientes con dislipemia ya que, como se ha visto, puede aumentar los niveles de triglicéridos, elevando el riesgo cardiovascular del paciente.

Es necesario tener precaución especial en pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia renal, depresión y diabetes. No es recomendable una exposición prolongada al sol ante el riesgo de que puedan producirse reacciones de fotosensibilidad.

Existe la posibilidad de que el acné empeore al principio del tratamiento, durante las primeras semanas, con

mejoría posterio. A pesar de ello, no ha de interrumpirse el tratamiento, salvo en el caso de que la irritación u otros síntomas sean graves.

Tretinoína
Tiene efecto queratolítico porque evita que las capas de células córneas se unan entre sí, alterando la formación del comedón. También es un derivado de la vitamina A.

Se administra por vía tópica en el acné vulgar leve o moderado en el que predominan los comedones, las pústulas y las pápulas. Se suele administrar en forma de crema una vez al día.

También está contraindicada en el embarazo y la lactancia, y como efectos adversos puede producir irritación cutánea y empeoramiento de la afección las primeras semanas del tratamiento. Tiene acción fotosensibilizadora, por lo que la piel que se trata con ácido retinoico no debe exponerse al sol, siendo preferible aplicar el producto por las noches.

Se desaconseja la aplicación conjunta con otros tratamientos tópicos, especialmente, agentes queratolíticos, y hay que evitar el contacto con ojos, boca, mucosas o ángulos de la nariz. La aplicación ha de limitarse únicamente a la zona afectada.

Adapaleno
Derivado del ácido naftoico, con propiedades antiinflamatorias y queratolíticas. Actúa modificando el proceso de queratinización y diferenciación epidérmica. También inhibe la movilización de las células de la inflamación. Se administra por vía tópica, una aplicación al día, en el acné vulgar, especialmente, cuando predominan los comedones, pústulas y pápulas.

Está contraindicado en el embarazo y hay que evitar la exposición excesiva a la luz solar durante el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes son: irritación cutánea y sensación de calor en la zona de aplicación.

Peróxido de benzoilo
Fármaco bacteriostático y queratolítico, activo frente a *Propionibacterium acnes*. Se aplica tópicamente, una o dos veces al día y puede producir como efectos adversos descamación de la piel y reacciones de hipersensibilidad.

Clindamicina
Antibiótico lincosánido de acción bacteriostática, de acción marcada sobre bacterias Gram– anaeróbicas. Está indicada en el tratamiento del acné inflamatorio por vía tópica, generalmente una aplicación cada 12 horas.

Puede provocar como efectos secundarios alteraciones dermatológicas (sequedad de la piel), alteraciones digestivas (dolor abdominal, diarrea) y sensibilización alérgica en el paciente.

Antipruriginosos

En el tratamiento del prurito puede ser necesaria la administración sistémica y/o tópica de fármacos. Algunos de los antipruriginosos tópicos más usados son la calamina, el dimetindeno, la prometazina y la dexclorfeniramina.

Calamina
Posee actividad adherente sobre la superficie de la piel, actúa formando una capa protectora frente a agentes irritantes y, por su poder de absorción, seca las lesiones.

Dimetindeno, prometazina y dexclorfeniramina
Son fármacos antihistamínicos indicados en todas las formas de prurito, especialmente de origen alérgico, dermatosis alérgica y de contacto, y picaduras de insectos. Como efectos adversos generales pueden aparecer reacciones alérgicas.

Antiseborreicos

Cuando existe un exceso de producción de las glándulas sebáceas de la piel como ocurre en algunas dermatitis, especialmente la dermatitis seborreica, se puede recurrir a productos como el sulfuro de selenio que actúa tópicamente como antiseborreico, sobre todo en el cuero cabelludo.

Los corticoides tópicos pueden ser efectivos en los brotes, pero no deben aplicarse de forma continuada.

También se pueden administrar preparados tópicos de ictiol o brea, aunque no sean tan efectivos y a veces antifúngicos como, por ejemplo, el ciclopirox olamina, indicado para el tratamiento de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo. Es un antimicótico específico de amplio espectro, con un elevado poder de penetración en el estrato córneo, que presenta también efecto antiinflamatorio y antiprurítico.

RESUMEN

- La piel no debe ser agredida con la aplicación indiscriminada de fármacos. Entre los que se aplican tópicamente en la misma los más conflictivos suelen ser los antibióticos y los corticoides. Los primeros pueden ocasionar sensibilización y los segundos alteraciones locales y sistémicas. Los fármacos tópicos permiten concentrar el fármaco sobre la lesión, con poca absorción sistémica y, por tanto, con menos efectos secundarios generales. Pero en dermatosis extensas, si se utiliza la cura oclusiva o si se trata a un niño o a un anciano (que poseen una menor barrera cutánea), puede haber mayor absorción y riesgo de efectos secundarios a nivel general.
- Los preparados farmacológicos que se aplican directamente sobre la piel están formados normalmente por dos partes, el fármaco o principio activo y el vehículo o base. La base influye en la absorción del fármaco, aporta las características físico-químicas al medicamento, influye en la capacidad de penetrar el fármaco a través de la capa córnea y, aunque no tiene actividad farmacológica, es muy importante elegir la base adecuada para cada afección cutánea.
- Entre los tipos de preparados farmacológicos se encuentran:
  - Geles: son útiles en dermatosis agudas, áreas pilosas, cara y pieles grasas.
  - Cremas: están indicadas en lesiones húmedas, dermatosis agudas y subagudas, áreas de piel fina (axila, escroto, cara) y dermatosis extensas.
  - Ungüentos: efectivos en dermatosis crónicas de áreas con una capa córnea gruesa como son las palmas, las plantas, los codos y las rodillas con lesiones secas, no descamativas, hiperqueratósicas y liquenificadas.
  - Pomadas: indicadas en dermatosis crónicas con lesiones secas, descamativas e hiperqueratósicas, como eccemas secos y psoriasis, áreas de piel gruesa (palmas, plantas), dermatosis extensas y localizadas, y pieles secas.
  - Polvos: indicados en lesiones de zonas de flexión o pliegues cutáneos, sobre todo si están húmedos o ulcerados.
- Los corticoides tópicos se suelen emplear en dermatopatías caracterizadas por hiperproliferación, alergia y/o fenómenos inflamatorios. Se aplican normalmente en pomada o crema.
- Las infecciones bacterianas leves de la piel pueden tratarse mediante tratamiento tópico con antibióticos o quimioterápicos, pero las infecciones graves, muy extensas o profundas no responden adecuadamente a esta aplicación porque estos componentes no penetran en profundidad en los tejidos infectados. En estos casos hay que recurrir a la administración sistémica del fármaco.
- Entre los fármacos antiacneicos se encuentran la isotretinoína, tretinoína, daptaleno, peróxido de benzolilo y antibióticos como la clindamicina.

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCOF; 1998.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos de medicamentos. [En línea] [fecha de acceso: 1 de mayo de 2008]. URL disponible en: http: //www.portalfarma.com
- Escuela Andaluza de Salud Pública. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME). [En línea] [fecha de acceso: 1 de mayo de 2008]. URL disponible en: http: //www.easp.es
- Ferrándiz C. Dermatología clínica. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2001.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. 5ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
- Villa Alcázar LF. Medimecum: guía de terapia farmacológica. 9ª ed. Madrid: Medilogic; 2007.

44 Farmacología oftalmológica y otológica

Piedad Pradillo García

Objetivos

- Reconocer los distintos tipos de preparados farmacológicos oftalmológicos y otológicos, sus características y la forma más correcta de administración.
- Identificar los principales grupos de fármacos tópicos oftalmológicos y otológicos.
- Conocer las principales características farmacológicas de cada uno de los grupos.
- Contribuir al correcto uso de estos fármacos mediante la educación farmacológica.
- Detectar y paliar, dentro de lo posible, los efectos adversos que puedan aparecer tras la administración de estos fármacos.
- Conocer las principales alteraciones oculares que pueden producir distintos fármacos sistémicos.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las enfermedades oculares pueden ser tratadas con fármacos tópicos sobre la conjuntiva; no obstante, en función de la gravedad y del tipo de patología, se puede necesitar tratamiento sistémico o mixto.

Los preparados oftalmológicos tópicos son medicamentos líquidos o semisólidos destinados a ser administrados en el globo ocular, en la conjuntiva o en ambos, y que pueden contener uno o más fármacos incorporados a una base que sirve de vehículo. Estos preparados deben ser estériles (para disminuir el riesgo de contaminación es preferible utilizar envases monodosis). Los preparados para aplicaciones múltiples contienen conservantes antimicrobianos y hay que administrarlos con especial precaución, evitando el contacto entre el aplicador y el ojo u otras superficies, para que no se contamine el medicamento.

Por su parte, las patologías del oído pueden precisar tratamiento por vía sistémica; no obstante, en ocasiones pueden tratarse mediante la administración de fármacos por vía tópica. Los preparados otológicos más utilizados son las gotas óticas, que sobre una base oleosa pueden contener uno o varios fármacos. También existen preparados para irrigaciones y pomadas óticas.

TIPOS DE PREPARADOS OFTÁLMICOS

Como es lógico, sobre el ojo sólo se deben administrar preparados específicos para vía oftálmica. Estos preparados se presentan en dos tipos de bases: colirio y pomada oftálmica (Ver Tabla 1).

Los colirios son soluciones o suspensiones de uno o más fármacos destinados a ser instilados en el ojo; además de ser estériles, han de tener un grado de acidez y viscosidad determinado y no pueden ser irritantes para la conjuntiva.

Estos preparados se instilan en el saco conjuntival inferior, al que se accede separando suavemente el párpado inferior hacia abajo (Ver Imagen 1). La capacidad de la cavidad formada es pequeña, por lo que es suficiente con instilar una o dos gotas. Si se aplica más cantidad, el exceso será rápidamente drenado a través del conducto lagrimal hacia la cavidad nasal, donde se pueden absorber los principios activos que contiene el colirio, lo que produciría efectos sistémicos. La aplicación tiene que ser frecuente, generalmente cada cuatro horas, ya que el mecanismo de lavado de la lágrima tiende a eliminar el fármaco en poco tiempo. Tras la administración es conveniente cerrar el ojo durante el mayor tiempo posible, preferiblemente 1-2 minutos. Cuando se requieren dos colirios diferentes al mismo tiempo, se puede producir dilución y derramamiento si su administración es simultánea, por lo que hay que dejar un intervalo de cinco minutos entre las dos aplicaciones.

Tabla 1. Principales ventajas e inconvenientes de la administración de colirios y pomadas oftálmicas

	COLIRIOS	POMADAS OFTÁLMICAS
VENTAJAS	• Menor interferencia con la visión • Fácil aplicación	• Protegen del ambiente • Menor riesgo de contaminación • Administración más espaciada en el tiempo • Mayor liberación de principio activo
INCONVENIENTES	• Fácil contaminación • Mayor dilución del fármaco • Administración frecuente	• Dificultan la visión • Mayor riesgo de dermatitis • A altas temperaturas se separan las fases de emulsión

© Cedida por la autora

Imagen 1. Administración de colirio

La absorción sistémica de colirios se puede minimizar mediante compresión del dedo sobre el saco lagrimal durante un minuto, como mínimo, después de instilar las gotas. Esto ayuda a bloquear su paso a través del conducto nasolagrimal.

Los colirios, una vez abiertos, tienden a contaminarse con facilidad, por lo que no es conveniente utilizarlos si llevan unos días abiertos.

Las pomadas oftálmicas son preparados semisólidos, también estériles, y con las condiciones de acidez adecuadas. Están acondicionadas en pequeños tubos flexibles con una cánula fijada o suministrada por separado. Los tubos deben estar bien cerrados para evitar su contaminación microbiana.

Al aplicar la pomada oftálmica en pequeña cantidad, ésta se funde rápidamente y el parpadeo facilita su extensión (Ver Imagen 2).

El efecto es más prolongado que el del colirio, por lo que permite una administración más espaciada en el tiempo. Cubre la córnea con una capa grasa y protege el ojo del ambiente externo, la liberación de principio activo es mayor que con los colirios. Tiene el inconveniente de que dificulta la visión, por lo que es más adecuado administrarla durante la noche y cuando se mantiene una cura oclusiva sobre el ojo. Es necesario administrarla también separando el párpado inferior y depositando pomada en el surco conjuntival inferior.

© DAE

Imagen 2. Administración de pomadas oftálmicas

Al igual que los colirios, las pomadas oftálmicas, una vez abiertas, tienden a contaminarse fácilmente, aunque el riesgo es menor en este caso.

Tanto los colirios como las pomadas, especialmente estas últimas, pueden producir visión borrosa, normalmente transitoria, tras su aplicación. Hay que aconsejar a los pacientes que no realicen tareas especializadas, como manejar maquinaria o conducir, hasta que su visión se haya recuperado.

Administración de colirios

Pasos que hay que seguir:

- Lavarse las manos.
- Si es preciso, realizar un lavado ocular con torunda humedecida en suero fisiológico para retirar secreciones y secar.
- El fármaco debe estar a temperatura ambiente.
- Inclinar la cabeza hacia atrás y levantar la mirada.
- No administrar nunca el fármaco directamente sobre el globo ocular, ya que puede favorecer el parpadeo y producir lesiones.
- Cada ojo debe tener su frasco de colirio.
- Separar el párpado inferior e instilar las gotas en el saco conjuntival manteniéndolo así durante unos segundos.
- El recipiente del colirio no ha de contactar con ninguna superficie ocular, las pestañas o los bordes parpebrales.
- Si se requiere terapia múltiple, separar al menos cinco minutos cada administración.
- Comprimir el saco conjuntival durante 2-3 minutos para minimizar la absorción sistémica.
- Vigilar la fecha de caducidad y, como norma general, desechar el envase según prospecto.

Los fármacos descritos en este capítulo se refieren, fundamentalmente, a los administrados por vía tópica oftalmológica u otológica. Cuando se describe algún fármaco administrado por vía sistémica se hace constar explícitamente.

Principios activos oftalmológicos

Midriáticos y ciclopléjicos

Los fármacos con efecto midriático pueden actuar por estimulación del sistema nervioso simpático (simpaticomiméticos) o por bloqueo del sistema nervioso parasimpático (parasimpaticolíticos). Estos últimos son los más utilizados; paralizan el músculo constrictor de la pupila y, por tanto, producen dilatación pupilar o midriasis.

El músculo ciliar está inervado por el parasimpático, los ciclopléjicos actúan sobre dicho músculo, que permite enfocar los objetos cercanos al aumentar la curvatura del cristalino, provocando mediante el bloqueo del parasimpático una pérdida de la acomodación temporal o cicloplejía.

Por tanto, los fármacos simpaticomiméticos tienen efecto midriático, mientras que los parasimpaticolíticos, también llamados antimuscarínicos o anticolinérgicos, tienen ambos efectos: midriático y ciclopléjico.

Simpaticomiméticos: los fármacos simpaticomiméticos se administran, por su efecto miótico, cuando sólo se pretende dilatar la pupila. Debido a que también producen vasoconstricción, se emplean además como descongestionantes conjuntivales. Los más usados son la fenilefrina, la tetrazolina, la oximetazolina y la nafazolina.

Anticolinérgicos o parasimpaticolíticos

Los fármacos más utilizados son los derivados de la atropina, como la homatropina y la tropicamida, ya que ésta es un antimuscarínico de acción larga y con un lento inicio.

- Indicaciones: exploraciones de refracción ciclopléjica, observación del fondo del ojo, cirugía intraocular, intoxicación por insecticidas organofosforados y tratamiento inespecífico de enfermedades inflamatorias oculares como la iritis, la uveítis y el glaucoma subsiguiente a inflamación ocular.
- Efectos secundarios: escozor y aumento de la presión intraocular transitorios, pueden precipitar un glaucoma de ángulo cerrado agudo, sobre todo en pacientes de edad avanzada, hipermétropes o con glaucoma latente. Esto es debido a que la dilatación de la pupila tiende a cerrar el ángulo iridocorneal, lo que disminuye el drenaje de humor acuoso. También pueden producir fotosensibilidad y visión borrosa, por lo que no se aconseja realizar tareas especializadas, por ejemplo manejar maquinaria o conducir, hasta que la visión sea clara. La administración prolongada se puede asociar a irritación local, hiperemia, edema y conjuntivitis.

  Aunque no es frecuente, estos fármacos pueden absorberse por la conjuntiva o por la mucosa nasal después de drenar por el conducto lagrimal en cantidad suficiente como para producir efectos secundarios generales como sequedad de boca y taquicardia. El riesgo de absorción es mayor en los niños y en personas de edad avanzada.
- Contraindicaciones: glaucoma de ángulo cerrado e hipersensibilidad o alergia.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides se administran en oftalmología por vía tópica, por vía general o por ambas en procesos inflamatorios y alérgicos. El empleo tópico sirve para tratar afecciones externas y del segmento anterior del ojo, pues después de su instilación en el saco conjuntival alcanzan concentraciones terapéuticas en el humor acuoso. En enfermedades del segmento posterior, es necesaria la administración sistémica.

Hay que tener en cuenta que la administración de glucocorticoides puede comprometer el estado visual del paciente, ya que puede agravar los procesos infecciosos, retardar la cicatrización, favorecer la aparición de úlceras corneales y predisponer para el desarrollo de glaucoma de ángulo abierto y cataratas subcapsulares, lo cual limita su uso a situaciones concretas.

El tratamiento tiene que consistir en la dosis mínima efectiva durante el mínimo tiempo posible. Si es inevitable prolongarlo durante más de seis semanas, la retirada del corticoide oftálmico debe ser gradual para evitar la recaída.

Por tanto, para reducir los riesgos del uso de glucocorticoides habría que ajustar la dosis de forma individual, la retirada debe ser paulatina y es preferible la administración matinal de dosis única en días alternos.

Puede producirse absorción sistémica del glucocorticoide tópico, aunque ésta solamente es significativa con dosis muy elevadas o en tratamientos crónicos en niños. En lo posible es necesario evitar su uso. Se reemplazarán por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Entre los corticoides oftalmológicos más utilizados se encuentran la dexametasona, la betametasona y la clobetasona.

- Indicaciones: conjuntivitis alérgicas, tratamiento local a corto plazo de la inflamación ocular, enfermedades inflamatorias como la uveítis, la escleritis, la epiescleritis y la coroiditis. También se utilizan para reducir la inflamación ocular postoperatoria, en las iridociclitis y endoftalmitis postoperatorias, pero en este caso acompañadas de antiinfecciosos, ya que de lo contrario podrían contribuir a diseminar la infección. De hecho, es importante, antes de administrar un corticoide oftálmico, descartar la existencia de infección bacteriana, vírica o fúngica.
- Efectos secundarios: ardor o picor, lagrimeo, aumento de presión intraocular, catarata subcapsular posterior, retraso en la cicatrización, párpados caídos, pupilas dilatadas, infección ocular secundaria, curación corneal alterada, catarata, queratitis epitelial punctata, reacciones de hipersensibilidad retardada con quemazón, escozor.
- Contraindicaciones y precauciones: glaucoma, puesto que pueden dar lugar a aumentos de la presión intraocular (glaucoma esteroideo) y empeorar los glaucomas crónicos simples. Generalmente la presión

se normaliza al suspender el tratamiento, pero cualquier pérdida visual ya originada es de carácter permanente.

Viriasis de la córnea y conjuntiva, queratitis herpética, vaccinia, varicela, tuberculosis ocular, infecciones fúngicas oculares e hipersensibilidad o alergia.

Es conveniente realizar determinaciones periódicas de presión intraocular durante el tratamiento, que en cualquier caso será lo más corto posible.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
Los fármacos AINEs tienen menos efectos secundarios que los glucocorticoides y son buenos antiinflamatorios, pero menos potentes. Además, a largo plazo, pueden producir erosión corneal, por lo que se deben administrar como máximo durante una semana.

Actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y los más empleados son la indometacina y el diclofenaco.

- Indicaciones: la indometacina se administra para prevenir el edema macular quístico en el postoperatorio de la cirugía de cataratas. El diclofenaco se usa, fundamentalmente, en el tratamiento postoperatorio del segmento anterior del ojo y en pre y postoperatorio de cataratas.
- Efectos secundarios: reacciones de hipersensibilidad o alergia. Ardor, enrojecimiento, dolor e irritación ocular.

Antihistamínicos
Los antihistamínicos oftálmicos se usan en el tratamiento de afecciones oculares de origen alérgico.

Los más utilizados son el ácido cromoglícico, el nedocromilo y la levocabastina.

Ácido cromoglícico
El ácido cromoglícico tópico oftalmológico actúa inhibiendo la liberación de mediadores de la inflamación como la histamina.

- Indicaciones: es el medicamento clásico empleado en las afecciones alérgicas como conjuntivitis primaveral, conjuntivitis crónica, quertoconjuntivitis, queratitis primaveral y alergias por uso de lentes de contacto.
- Contraindicaciones y precauciones: hipersensibilidad o alergia y usuarios de lentes de contacto blandas. No se debe usar simultáneamente con isoprenalina.
- Efectos secundarios: reacciones de hipersensibilidad o alergia, picor y quemazón.

En cuanto al nedocromilo, su mecanismo de acción, indicaciones, contraindicaciones y efectos secundarios son similares a los del ácido cromoglicídico.

Levocabastina
La levocabastina actúa como antagonista selectivo de los receptores H1 para la histamina y se administra en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica.

- Efectos secundarios: reacciones de hipersensibilidad o alergia, dermatitis de contacto, edema de párpados, dolor e irritación ocular, quemazón.

Antibacterianos
La mayoría de las infecciones oftálmicas, como la blefaritis, la conjuntivitis, la queratitis y la endoftalmitis, pueden ser tratadas por vía tópica. Sin embargo, en algunos casos puede ser necesario un tratamiento antiinfeccioso tópico y sistémico. Las infecciones oculares graves precisan tratamiento antimicrobiano precoz e intenso, ya que por la evolución natural de estos procesos se puede producir opacidad de los diversos medios transparentes del ojo, como la córnea, lo que puede producir disminución de la agudeza visual como mínimo.

La blefaritis y la conjuntivitis suelen ser producidas por estafilococos, mientras que la queratitis y la endoftalmitis pueden tener origen bacteriano, vírico o fúngico. La blefaritis bacteriana se suele tratar con un antibacteriano en pomada oftálmica o con un colirio. La endoftalmitis requiere frecuentemente administración parenteral, subconjuntival o intraocular de antiinfecciosos. Aunque muchos casos de conjuntivitis bacteriana se pueden curar espontáneamente, el tratamiento antiinfeccioso acorta el proceso y previene las complicaciones. La conjuntivitis infecciosa aguda se trata con un antibacteriano en colirio durante el día y en pomada oftálmica durante la noche. Una baja respuesta puede indicar conjuntivitis vírica o alérgica. La queratitis requiere tratamiento especializado inmediato.

Las bacterias que más frecuentemente producen infecciones oculares son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* y *Haemophillus*.

Los antiinfecciosos más empleados por vía tópica son la gentamicina, las tetraciclinas, el cloranfenicol, la neomicina, la bacitracina y la polimixina del grupo de los antibióticos. También se puede utilizar el quimioterápico antiinfeccioso norfloxacino.

Gentamicina
La gentamicina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos con acción bactericida de amplio espectro que actúa fundamentalmente sobre bactérias Gram–aeróbicas. Se incluyen las enterobacteriáceas, la pseudomonas aeruginosa, los estafilococos y otras bacterias que pueden estar implicadas en las blefaritis o conjuntivitis. La aplicación tópica puede dar lugar a absorción sistémica con riesgo de efectos adversos generales.

- Indicaciones: blefaritis, conjuntivitis bacteriana, queratitis bacteriana. Esterilización preoperatorio de la conjuntiva.
- Contraindicaciones y precauciones: hipersensibilidad al grupo de antibióticos aminoglucósidos. La administración prolongada puede asociarse a sensibilización cutánea y aparición de organismos resistentes. Es necesario suspender el tratamiento en caso de secreción purulenta, inflamación o exacerbación del dolor.
- Efectos adversos: sensación de quemazón, escozor, picor ocular. Alteraciones dermatológicas: dermatitis por contacto.

Tetraciclinas

Con respecto al grupo de las tetraciclinas, se administran, entre otras, la clortetraciclina, la oxitetraciclina y la tetraciclina.

Son antibióticos bacteriostáticos con un amplio espectro antibacteriano que incluye bacterias Gram+ y Gram– aeróbicas y anaeróbicas, clamidias, rickettsia, micoplasma y espiroquetas.

- Indicaciones: infecciones oftálmicas por gérmenes sensibles, blefaritis, conjuntivitis y queratitis bacteriana. Profilaxis de oftalmía neonatal.
- Contraindicaciones y precauciones: hipersensibilidad a las tetraciclinas. Su uso prolongado puede producir crecimiento de organismos no sensibles.
- Efectos adversos: las reacciones adversas más frecuentes se producen en el ojo y son lagrimeo, sensación de quemazón ocular, dolor, picor. Erupción cutánea. Pueden producir sensibilización.

Cloranfenicol

El cloranfenicol es un antibiótico bacteriostático de amplio espectro efectivo frente a bacterias Gram– anaeróbicas y cocos y bacilos Gram+ anaeróbicos y aeróbicos. También es activo frente a espiroquetas, micoplasmas, rickettsias y clamidias.

- Indicaciones: infecciones oftálmicas oculares por gérmenes sensibles (blefaritis, conjuntivitis, queratitis bacteriana). Tratamiento de infecciones secundarias en queratitis por exposición y enfermedad neuroparalítica.
- Contraindicaciones y precauciones:
  - Alergia al cloranfenicol.
  - Su uso prolongado puede provocar el crecimiento de organismos no susceptibles, como los hongos.
  - Debido al riesgo potencial de absorción sistémica, no se recomienda en tratamientos prolongados o combinado con otros medicamentos que puedan producir toxicidad de la médula ósea.

- Efectos adversos: alteraciones oculares (sensación de escozor o quemazón y, raramente, fotodermatitis).

Quinolonas

Dos de los antiinfecciosos oftálmicos más utilizados de este grupo son el norfloxacino y el ciprofloxacino. Actúan inhibiendo el enzima bacteriano ADN girasa y como consecuencia se produce el bloqueo del proceso de replicación de ADN bacteriano. Presentan un amplio espectro bacteriano, actúan sobre bacterias Gram+ y Gram–, tanto aeróbicas como anaeróbicas, aunque la mayoría de las bacterias anaeróbicas son resistentes al norfloxacino.

- Indicaciones: infecciones bacterianas oculares y de partes adyacentes, como los párpados; blefaritis, conjuntivitis, queratitis bacteriana. Úlceras corneales.
- Contraindicaciones: alergia a las quinolonas. El uso prolongado puede originar sobreinfecciones en el ojo por microorganismos no susceptibles, como los hongos.
- Efectos secundarios: alteraciones oculares como quemazón, escozor, picor, descamación de los párpados, enrojecimiento parpebral. Mal sabor de boca, sabor amargo tras la aplicación.

Además, tras la administración de ciprofloxacina en algunos pacientes con úlcera corneal, se han observado precipitados blancos que desaparecen con el uso continuado y no afectan a la enfermedad tratada.

Antivíricos

Los antivíricos más empleados son el aciclovir y la trifluridina.

Ambos fármacos están indicados en el tratamiento de las queratitis y queratoconjuntivitis herpéticas y se deben usar con guante o dedil a fin de evitar la autoinoculación o la transmisión a otras personas.

El aciclovir es un antiviral nucleosídico, análogo a la guanosina, con efecto virostático, que actúa inhibiendo la síntesis celular de ADN viral. Efectivo exclusivamente sobre virus ADN, especialmente herpes simple, tipo I y tipo II y varicela-zoster.

- Contraindicaciones y precauciones: alergia al aciclovir y embarazo.
- Efectos secundarios:
  - Alteraciones oculares: irritación local, sensación de quemazón ocular, edema parpebral, edema corneal, conjuntivitis.
  - Alteraciones alérgicas-dermatológicas. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en caso de aparición de dolor, reducción de la visión, picor o hinchazón del área corneal.

La trifluridina también es un antiviral de estructura nucleosídica, actúa como antimetabolito de la timidita, lo que provoca la síntesis de cadenas anómalas de ADN viral. Tiene acción sobre el herpes simple tipo I y tipo II.

Está contraindicado en pacientes con alergia al fármaco y sus efectos adversos son semejantes a los del aciclovir.

Anestésicos

Los anestésicos locales oftalmológicos se administran en intervenciones oftalmológicas simples y en intervenciones quirúrgicas cortas que afectan a la córnea y a la conjuntiva. Entre los más utilizados se encuentran la tetracaína y la benzocaína, administrados en colirio para la extracción de cuerpos extraños y en cirugía menor del ojo. Sus características farmacológicas son muy similares.

La tetracaína proporciona una anestesia local rápida y está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a los anestésicos locales de tipo éster, con inflamación o con infección ocular.

Hay que evitar su uso prolongado (causa de queratitis grave, opacificación corneal permanente, cicatrización y retraso en la curación corneal). Es necesario proteger el ojo del polvo y la contaminación bacteriana hasta la recuperación completa de la sensación.

Efectos adversos: quemazón, escozor, enrojecimiento. Raramente puede producir reacciones alérgicas.

Fármacos antiglaucoma

El glaucoma puede ser de tres tipos: de ángulo abierto, de ángulo cerrado y congénito. Esta patología se asocia habitualmente a un aumento de la presión intraocular. Se produce una pérdida progresiva de visión, primero periférica y después central, y al final se daña el nervio óptico y el resultado es la ceguera. El aumento de la presión casi siempre es causa de una reducción de la salida de humor acuoso, la producción se mantiene constante. La situación más frecuente es el glaucoma de ángulo abierto crónico (glaucoma simple crónico), que se caracteriza por un aumento gradual de la presión intraocular y suele ser asintomático hasta que está muy avanzado.

En cambio, el glaucoma de ángulo cerrado, habitualmente, se produce como una urgencia aguda que resulta de un aumento rápido de la presión intraocular y que, si se retrasa el tratamiento, puede evolucionar hasta convertirse en glaucoma de ángulo cerrado crónico.

La hipertensión intraocular se caracteriza por un aumento de la presión intraocular sin signos de lesión del nervio óptico. Los fármacos utilizados en el tratamiento del glaucoma bajan la presión intraocular por diversos mecanismos, como la reducción de la secreción de humor acuoso por el cuerpo ciliar o el aumento de la salida de humor acuoso por apertura de la red trabecular.

Entre los antiglaucomatosos más usados se encuentran los bloqueantes ß-adrenérgicos por vía tópica, los mióticos o los simpaticomiméticos como la dipivefrina. La administración sistémica de inhibidores de anhidrasa carbónica se utiliza, generalmente, como coadyuvante en algunos tipos de glaucoma que no responden al tratamiento con antiglaucomatosos aplicados por vía tópica.

Los fármacos empleados en el tratamiento del glaucoma tienen como finalidad disminuir la presión intraocular, lo que pueden conseguir de dos formas: aumentando el drenaje de humor acuoso o disminuyendo su formación.

Fármacos que aumentan el drenaje de humor acuoso

Mióticos tópicos oftálmicos: se administran fármacos parasimpaticomiméticos, como la pilocarpina y la aceclidina, que producen miosis pupilar y contracción del músculo longitudinal del cuerpo ciliar y del músculo circular del iris, lo que produce miosis. Como consecuencia, se facilita el flujo de humor acuoso a través de la estructura trabecular y su eliminación por el conducto de Schlemm.

- Pilocarpina:
  - Indicaciones: se utiliza en el glaucoma de ángulo abierto crónico, ya sea sola o, si se precisa, junto con ß-bloqueantes, agonistas adrenérgicos o un inhibidor sistémico de la anhidrasa carbónica. También se puede administrar en el glaucoma de ángulo cerrado agudo, en determinadas formas de hipertensión ocular, como miótico para contrarrestar los efectos midriáticos de los simpaticomiméticos o parasimpaticolíticos y para antagonizar los efectos de midriasis y cicloplejía después de cirugía o exploración oftalmoscópica.
  - Contraindicaciones: alergia al fármaco y situaciones donde no sea aconsejable la miosis, iritis aguda, uveítis aguda, uveítis anterior, algunas formas de glaucoma secundario, inflamación aguda del segmento anterior. No recomendable tras cirugía de ángulo cerrado por el riesgo de sinequia posterior.
  - Precauciones: enfermedad retiniana, lesión conjuntival o corneal. Vigilar la presión intraocular en el glaucoma de ángulo abierto crónico y en tratamientos prolongados.
  - Puede producir dificultad para adaptarse a la oscuridad y espasmo de la acomodación; por tanto, no se deben realizar tareas especializadas, por ejemplo, manejar maquinaria o conducir, hasta que la visión sea clara.
  - Efectos adversos: cambios en la visión próxima o lejana, dolor ocular, visión borrosa, espasmo ciliar, lagrimeo, miopía, congestión vascular conjuntival, queratitis superficial, opacidad de lentillas tras el uso prolongado. Raramente pueden aparecer signos de absorción sistémica con efecto adverso muscarínico, como náuseas, vómitos, diarrea, sudoración o temblor.

- Aceclidina

  Afecta a la acomodación ocular en menor grado que la pilocarpina.

  - Indicaciones: tratamiento del glaucoma de ángulo abierto (simple crónico), glaucoma por cierre del ángulo, glaucoma secundario.
  - Contraindicaciones: alergia al fármaco. Al igual que la pilocarina, está contraindicada en situaciones donde no sea aconsejable la miosis, como inflamación del iris o del cuerpo ciliar, etc.
  - Precauciones: utilizar con precaución en pacientes con alto riesgo de desprendimiento de retina. Tener en cuenta que después de administrarla puede haber alteración transitoria de la visión. Los efectos sistémicos tras su uso tópico son muy raros.
  - Efectos adversos: irritación ocular, rinorrea, estornudos, sialorrea, hiperemia. Bloqueo pupilar y edema corneal asociado a glaucoma afáquico.

Agentes osmóticos

Se administran por vía intravenosa y aumentan de forma brusca la osmolaridad de la sangre, lo que favorece la salida de líquido desde dentro del globo ocular hacia el torrente sanguíneo, lo que a su vez disminuye la presión intraocular.

Se emplean solamente en terapia de corta duración, en casos graves de glaucoma de ángulo cerrado que no responden a otros tratamientos.

Análogos de las prostaglandinas: el latanoprost es un derivado análogo de la prostaglandina F2a que, en concentraciones bajas, aumenta el drenaje por la vía uveoescleral. Aunque esto sólo supone un pequeño porcentaje de la eliminación de humor acuoso, es suficiente para controlar la presión intraocular. Se administra a pacientes que no toleran los ß-bloqueantes y se asocia a otros fármacos cuando es necesario.

- Indicaciones: glaucoma crónico simple.
- Contraindicaciones: embarazo, lactancia y niños. Precaución en caso de inflamación o infección ocular en los tres meses anteriores a la administración del fármaco.
- Efectos secundarios: sensación de cuerpo extraño, hiperemia, erosiones epiteliales y edema macular en afáquicos. En tratamientos crónicos puede producir un oscurecimiento del iris que puede ser irreversible.

Fármacos que disminuyen la formación de humor acuoso

Agonistas adrenérgicos

Son fármacos simpaticomiméticos cuyo mecanismo de acción no es bien conocido. Probablemente actúen disminuyendo la velocidad de producción de humor acuoso y favoreciendo su eliminación, por tanto, disminuyen la presión intraocular.

Se ha usado mucho la adrenalina, pero en la actualidad se utilizan más la dipivefrina y la aproclonidina, en colirio. Suelen emplearse junto con mióticos.

- Dipivefrina: es un profármaco que se transforma en adrenalina por acción de las estearasas del tejido ocular.

  – Indicaciones: glaucoma crónico de ángulo abierto, hipertensión ocular, como terapia asociada cuando no son suficientes otros antiglaucomatosos.
  – Contraindicaciones y precauciones: alergia al medicamento, glaucoma de ángulo estrecho. En pacientes afáquicos existe la posibilidad de edema macular.
  – Efectos secundarios: vasodilatación de rebote, hiperemia, lagrimeo, edema macular quístico en afaquia.

- Aproclonidina: sus principales inconvenientes son una incidencia alta de reacciones de hipersensibilidad en uso crónico y que en tratamientos largos origina taquifilaxia en muchos pacientes y, por tanto, disminución de su efecto; por eso sólo hay que usar durante cortos periodos de tiempo.

  – Indicaciones: tratamiento del glaucoma crónico, control y prevención de elevaciones postquirúrgicas de la presión intraocular. Se suele utilizar junto con otros tratamientos antiglaucoma.
  – Contraindicaciones y precauciones: alergia al fármaco, pacientes con alteraciones cardiovasculares graves (como hipertensión) o inestables y no controladas.
  – Efectos secundarios: el fármaco puede producir una reacción de intolerancia de origen alérgico, caracterizada por hiperemia ocular, prurito, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y edema de párpados y conjuntiva. Efectos sistémicos cardiovasculares como edema periférico y arritmias, digestivos como sequedad de boca y neurológicos como cefalea y astenia.

- ß-bloqueantes: son fármacos simpaticolíticos que actúan mediante el bloqueo de los receptores ß-adrenérgicos. Disminuyen la formación de humor acuoso por un mecanismo no aclarado. Los más usados son el timolol, el betaxolol y el levobunolol. Aunque se administran en colirio, pueden absorberse en parte a través de la conjuntiva y de la cavidad nasal después de drenar por el conducto lagrimal. Producen efectos sistémicos como bradicardia, broncoespasmo e hipotensión.
- Timolol: es un bloqueante ß-adrenérgico no selectivo. Se puede administrar conjuntamente con un miótico, un simpaticomimético o un inhibidor de la anhidrasa carbónica si es necesario.

  – Indicaciones: hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto crónico, afáquico y algunos glaucomas secundarios.
  – Contraindicaciones y precauciones: alergia al medicamento, insuficiencia cardiaca no compensada, bradicardia, bloqueo cardiaco, asma, enfermedad respiratoria obstructiva. En personas de edad avanzada existe riesgo de queratitis. Si se utiliza en el glaucoma de ángulo cerrado, es necesario administrar junto con un miótico.
  – Efectos adversos: escozor, quemazón, dolor, prurito, eritema, sequedad transitoria, blefaritis alérgica, conjuntivitis transitoria, queratitis, reducción de la sensibilidad corneal, diplopía. Muy rara vez se dan efectos sistémicos, sobre todo de SNC, cardiovascular y pulmonar.

En cuanto al betaxolol y el levobunolol sus indicaciones, contraindicaciones y efectos secundarios son semejantes a los del timolol.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica: se utilizan entre otros la acetazolamida y la dorzolamida.

- Acetazolamida: la acetazolamida es un potente reductor de la presión intraocular, se administra por vía oral y es probablemente el más conocido y usado. La dorzolamida se administra por vía tópica, tiene menos efectos adversos que los inhibidores de la anhidrasa carbónica clásicos y su potencia es aproximadamente la misma que la de los ß-bloqueantes tópicos.

  Actúan disminuyendo la síntesis en el cuerpo ciliar del bicarbonato sódico, que es un componente del humor acuoso, mediante la inhibición de la enzima anhidrasa carbónica. La disminución de producción de bicarbonato y de contenido de sodio y agua del humor acuoso tiene como consecuencia la reducción de la presión intraocular.

  – Indicaciones:

    - Glaucoma agudo de ángulo cerrado, asociada a la pilocarpina por vía tópica en colirio, lo que evita los efectos secundarios generales de la acetazolamida.
    - Coadyuvante en el glaucoma de ángulo abierto cró-

nico que no responde al tratamiento con antiglaucomatosos aplicados por vía tópica.
- Glaucoma secundario.
- Por su efecto diurético también se utiliza en retención hidrosalina de origen diverso.

– Contraindicaciones y precauciones:

- Alergia al fármaco, glaucoma de ángulo cerrado crónico, hipopotasemia, hiponatremia, acidosis hiperclorémica, alteración renal, alteración hepática grave.
- Edad avanzada, embarazo, lactancia, diabetes y obstrucción pulmonar.
- No se recomienda habitualmente el tratamiento prolongado con acetazolamida, pero si es necesario, hay que vigilar el recuento de células hemáticas y la concentración de electrolitos plasmáticos.

– Efectos adversos:

- Alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, trastornos del gusto, anorexia.
- Alteraciones del SNC como cefalea, mareo, fatiga, irritabilidad, depresión, somnolencia, confusión.
- Alteraciones metabólicas como acidosis metabólica y trastornos electrolíticos con tratamiento prolongado.
- Alteraciones hematológicas como agranulocitosis y trombocitopenia.
- Otros efectos secundarios como sed, poliuria, disminución de la libido, alteraciones auditivas, urticaria, glucosuria, hematuria, anomalías de la función hepática, litiasis renal.

- Dorzolamida

– Indicaciones:

- Hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto y glaucoma pseudoexfoliativo.
- Asociado a ß-bloqueantes tópicos (efecto sinérgico) o en monoterapia en pacientes que presenten contraindicaciones o no respondan a los ß-bloqueantes.
- Contraindicaciones: alergia al fármaco, insuficiencia renal grave, precaución en lactancia, embarazo y niños.
- Interacciones: los inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral como la acetazolamida aumentan su toxicidad.
- Efectos secundarios: escozor, visión borrosa, picor, cefalea, lagrimeo, conjuntivitis y fatiga.

Colorantes
La fluoresceína es un colorante que tiñe de verde brillante las erosiones del epitelio o úlceras corneales. Normalmente se utiliza una tira impregnada en el colorante, que se introduce en el saco conjuntival inferior.

- Indicaciones: diagnóstico de irregularidad en la superficie corneal, cambios en el grosor del epitelio, detección de cuerpos extraños.
- Contraindicaciones y precauciones: hipersensibilidad al fármaco. Si previamente se ha aplicado un colirio anestésico, se debe esperar cinco minutos antes de la aplicación de fluoresceína, con el fin de evitar la formación de precipitados.

  Cuando se usa en pacientes con lentes de contacto blandas, tienen que lavar los ojos con suero salino y esperar al menos una hora antes de volver a colocarlas. Los colirios de fluoresceína tienden a contaminarse por pseudomonas.

- Efectos secundarios: reacciones alérgicas, irritación pasajera, inflamación corneal. Puede aparecer coloración amarillenta temporal de la piel y de la orina.

Lágrimas artificiales
Cuando, por distintas patologías, disminuye la producción de lágrima, aumenta el riesgo de conjuntivitis o úlceras corneales debido a la falta de hidratación de la conjuntiva. En estos casos la instilación en el ojo de soluciones isotónicas de azúcares orgánicos de elevado peso molecular, como el alcohol polivinílico o la hidroximetilcelulosa, evita la sequedad ocular al mantener húmeda la conjuntiva durante varias horas.

El alcohol polivinílico actúa disminuyendo la tensión superficial del epitelio corneal y proporciona un efecto lubrificante y restaurador de la película lagrimal. Está indicado para el alivio de la sequedad ocular y contraindicado en caso de alergia al fármaco.

En cuanto a los efectos secundarios, puede producir visión borrosa transitoria e irritación. Si la irritación persiste o se incrementa, se aconseja interrumpir el tratamiento.

Toxicidad ocular de fármacos sistémicos

Algunos fármacos pueden producir toxicidad ocular y afectar tanto a las estructuras oculares internas como a las externas (Ver Tabla 2). Ciertos grupos de fármacos provocan una toxicidad ocular característica y bien conocida, como las fenotiazinas (fundamentalmente la clorpromazina y la tioridazina), los glucocorticoides, etc. En casos donde la experiencia con el fármaco es menor, son esenciales los programas de farmacovigilancia.

FARMACOLOGÍA OTOLÓGICA

Las gotas óticas se instilan en el conducto auditivo externo. Deben estar a temperatura corporal, pues el tímpano es muy sensible al frío y pueden producir dolor. Para calentar el preparado no es suficiente con frotar el envase un rato con las manos, lo correcto es sumergirlo en agua a 37 ºC. No hay que administrar más de tres o cuatro gotas en cada oído. Las normas principales para la correcta administración de gotas óticas son:

Tabla 2. Toxicidad ocular de algunos fármacos sistémicos

FÁRMACOS	EFECTO ADVERSO
Isotretinoína	Blefaroconjuntivitis, ojo seco
Niacina	Edema palpebral
Anestésicos locales, atropina, timolol, antibióticos aminoglucósidos, bacitracina	Dermatoconjuntivitis alérgica
Tetraciclinas	Quistes de inclusión pigmentados
Salicilatos	Conjuntivitis
Anticolinérgicos, antihistamínicos, análogos de vitamina A, bloqueantes ß-adrenérgicos, fenotiazinas, antidepresivos triciclitos, clonidina, propanolol	Disminución de las lágrimas
Agonistas adrenérgicos, antihipertensivos, agonistas colinérgicos, fluoruracilo	Aumento de la lagrimación
Anticolinérgicos, estimulantes del SNC (anfetaminas, etc.), depresores del SNC (ansiolíticos, etc.), antihistamínicos, fenotiazinas	Midriasis
Opiáceos, anticolinesterásicos, reserpina	Miosis
Fenotiazinas, ansiolíticos, antidepresivos	Diplopía
Inhibidores de la anhidrasa carbónica, isotretinoína, diuréticos	Miopía
Bloqueantes del Ca, ibuprofeno	Visión borrosa
Corticosteroides (oftálmico, alto riesgo y sistémico), anticolinérgicos oftálmicos	Glaucoma de ángulo abierto
Anticolinérgicos tópicos, antihistamínicos, fenotiazinas, benzodiacepinas, teofilina, ipratropio, simpaticomiméticos tópicos	Glaucoma de ángulo cerrado
Etambutol, cloranfenicol, anticonceptivos orales	Neuritis retrobulbar
Corticosteroides, nitrofurantoína, tetraciclina, anticonceptivos orales, gentamicina, griseofulvina	Pseudotumor cerebral
Amiodarona, AINEs	Papilitis
Cloroquina, indometacina, amantadita, tamoxifeno	Opacidad epitelial
Rifampicina, ciclofosfamida, fluoruracilo	Queratoconjuntivitis
Corticosteroides, amiodarona, sales de oro, lovastatina, alopurinol	Catarata anterior o posterior
Cloroquina, digoxina, indometacina, etambutol, ácido nalidixico	Pérdida de visión cromática
Anticonvulsivantes (fenitoína y carbamazepina), antihistamínicos, sales de oro, barbitúricos, litio, salicilatos, estreptomicina	Nistagmo

- Lavar el oído con torunda humedecida en suero fisiológico para retirar secreciones y secar.
- El fármaco debe estar a temperatura ambiente.
- Indicar al paciente que incline la cabeza e instilar el medicamento. Es necesario mantener esta postura durante tres minutos.
- Presionar el oído para favorecer la penetración del medicamento.
- No taponar el oído salvo prescripción.

Las Imágenes 3 y 4 representan la forma de administración y autoadministración de estos preparados.

Es frecuente la asociación en preparados otológicos de dos o más fármacos, como por ejemplo analgésico-antiinflamatorio con anestésico local, anestésico local con antibióticos o corticoide con antiinfecciosos.

Otológicos antiinfecciosos

Los antiinfecciosos tópicos otológicos se administran en el tratamiento de la otitis externa producida por bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y hongos como *Candida* y *Aspergillus*.

Entre los antibacterianos se utilizan antibióticos como la neomicina, el cloranfenicol y la polimixina, y quimioterápicos antiinfecciosos como la ciprofloxacina ótica.

En cuanto a las infecciones por hongos, se emplean antifúngicos como la fungizona.

Reblandecedores del cerumen

Los tapones en los oídos pueden producir alteraciones auditivas, como la hipoacusia. Su extracción se realiza

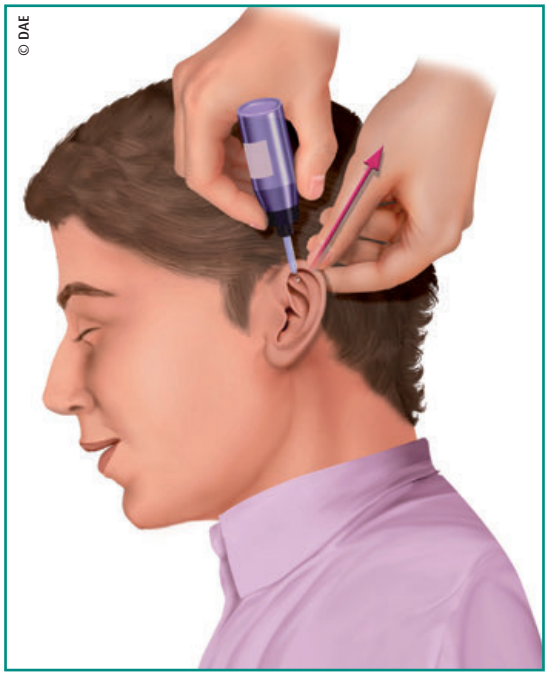


Imagen 3. Administración de gotas óticas

Imagen 4. Autoadministración de gotas óticas

mediante la instilación previa de un preparado otológico que ablande el tapón, se espera un tiempo determinado en función del fármaco y posteriormente se procede al lavado del conducto auditivo externo. Los lavados se deben efectuar cuando el tímpano esta indemne, para evitar el riesgo de producir una otitis media. Como reblandecedor de cerumen se puede usar laurilsulfato sódico, bicarbonato sódico, carbonato de potasio o hidróxido de potasio.

El laurilsulfato sódico se instila en el oído (cuatro o cinco gotas), se tapa el oído con una torunda de algodón y se deja actuar durante 30 minutos. A continuación, se debe irrigar el oído con agua templada.

El carbonato de potasio se deja actuar durante 10-20 minutos. El hidróxido de potasio durante toda la noche y el bicarbonato sódico 12 horas antes de proceder al lavado ótico, como en el caso del laurilsulfato sódico.

Analgésicos

Como el síntoma fundamental de la otitis es el dolor, se pueden administrar anestésicos locales por su efecto analgésico, como la benzocaína, la procaína o la tetracaína o analgésicos-antiinflamatorios como la fenazona, aunque generalmente son más efectivos los analgésicos por vía sistémica.

RESUMEN

- La mayoría de las enfermedades oculares pueden ser tratadas con fármacos tópicos sobre la conjuntiva. No obstante, en función de la gravedad y del tipo de patología, se puede necesitar tratamiento sistémico o mixto. Sobre el ojo sólo se deben administrar preparados específicos para vía oftálmica. Dichos preparados se presentan en dos tipos de bases: colirio y pomada oftálmica.
- Comparando los colirios con las pomadas oftálmicas, los primeros tienen una menor interferencia con la visión, pero son fácilmente contaminables, el fármaco está más diluido y requieren administración frecuente. Las pomadas oftálmicas protegen del ambiente, tienen menor riesgo de contaminación, la administración puede ser más espaciada en el tiempo y hay mayor liberación de principio activo; pero dificultan más la visión, es mayor el riesgo de dermatitis y, a altas temperaturas, se separan las fases de emulsión, con lo que puede inactivarse el fármaco.
- Los midriáticos más utilizados son los fármacos anticolinérgicos derivados de la atropina, como la homatropina y la tropicamida.
- Los glucocorticoides se administran en oftalmología por vía tópica, por vía sistémica o por ambas en procesos inflamatorios y alérgicos. El empleo tópico sirve para tratar afecciones externas y del segmento anterior del ojo, pues después de su instilación en el saco conjuntival alcanzan concentraciones terapéuticas en el humor acuoso. En enfermedades del segmento posterior es necesaria la administración sistémica.
- La mayoría de las infecciones oftálmicas, como la blefaritis, la conjuntivitis, la queratitis y la endoftalmitis, pueden ser tratadas por vía tópica. Sin embargo, en algunos casos puede ser necesario un tratamiento antiinfeccioso tópico y sistémico. Las infecciones oculares graves necesitan tratamiento antimicrobiano precoz e intenso, ya que por la evolución natural de estos procesos se puede producir opacidad de los diversos medios transparentes del ojo, como la córnea, lo que puede producir disminución de la agudeza visual como mínimo.
- Los fármacos empleados en el tratamiento del glaucoma bajan la presión intraocular por diversos mecanismos, como la reducción de la secreción de humor acuoso por el cuerpo ciliar o el aumento de la salida de humor acuoso por apertura de la red trabecular. Entre los antiglaucomatosos más utilizados se encuentran los bloqueantes ß-adrenérgicos, los mióticos o los simpaticomiméticos como la dipivefrina.
- Es necesario conocer los fármacos que pueden producir toxicidad ocular, la cual afecta tanto a las estructuras oculares internas como a las externas. Algunos grupos de fármacos producen una toxicidad ocular característica y bien conocida, como las fenotiazinas (fundamentalmente la clorpromazina y la tioridazina), los glucocorticoides, etc. En casos donde la experiencia con el fármaco es menor, son esenciales los programas de farmacovigilancia.
- Las patologías del oído pueden precisar tratamiento por vía sistémica. No obstante, en ocasiones pueden tratarse mediante la administración de fármacos por vía tópica. Los preparados otológicos más usados son las gotas óticas, que sobre una base oleosa pueden contener uno o varios fármacos. También existen preparados para irrigaciones y pomadas óticas.

BIBLIOGRAFÍA

- CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública. Riesgos de los corticosteroides oculares tópicos. Boletín Terapéutico Andaluz 1998; 14(5):1-2.
- Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Guía de prescripción. Madrid: CGCF; 1998.
- Mosquera JM, Galdos P. Farmacología clínica para enfermería. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
- Organización Mundial de la Salud. Formulario Modelo de la OMS 2004. Sección 21: Preparados oftalmológicos. [En línea] [fecha de acceso: 5 de mayo de 2008]. URL disponible en: http://mednet3.who.int/EMLib/wmf/Spanish/pdf/Sec21-04.pdf

Autoevaluación

AUTOEVALUACIÓN

A continuación se proponen 50 preguntas con 4 respuestas posibles. De ellas, sólo una es cierta o en su caso, es la más completa. Las respuestas están justificadas tras este bloque de preguntas.

PREGUNTAS

1. Cuando se vaya a administrar un fármaco se debe:

a) Identificar al paciente.
b) Administrar el fármaco correcto a la dosis adecuada.
c) Evaluar la respuesta del paciente.
d) Todas las respuestas anteriores son correctas.

2. En relación a la vía intravenosa:

a) Es una vía de absorción lenta.
b) Es la vía de elección en caso de urgencia.
c) Por esta vía se administran sólo soluciones oleosas.
d) Todas las respuestas anteriores son correctas.

3. ¿Cuál de las siguientes opciones es correcta?

a) El antagonismo es el aumento del efecto de un fármaco por acción de otro que se administra conjuntamente.
b) En el efecto de los fármacos no influyen nunca factores genéticos.
c) Un mismo individuo puede reaccionar a la administración de un placebo de forma distinta en función del contexto global en el que se encuentre.
d) Los receptores son macromoléculas de naturaleza lipídica.

4. Las reacciones adversas previsibles:

a) Suelen tener un mecanismo de acción desconocido.
b) No son predecibles.
c) Tienen una frecuencia de aparición alta.
d) No dependen de la dosis.

5. ¿Cuál de los siguientes fármacos pertenece al grupo de los simpaticomiméticos?

a) Propanolol.
b) Adrenalina.
c) Doxazosina.
d) Fentolamina.

6. ¿Cuál de las siguientes opciones es correcta?

a) La acetilcolina es un fármaco simpaticolítico.
b) La pilocarpina actúa preferentemente sobre receptores muscarínicos.
c) El edofronio tiene una larga duración de acción.
d) Ninguna es correcta.

7. ¿Cuál de las siguientes opciones es correcta?

a) El óxido nitroso es un líquido volátil con efecto anestésico y de elevada potencia.
b) El halotano puede producir como efecto adverso hepatotoxicidad.
c) El desfluorano produce un efecto anestésico con lento inicio de acción y lenta recuperación.
d) Ninguna es correcta.

8. El tiopental...

a) Es un barbitúrico muy hidrosoluble.
b) Tiene un inicio de acción muy rápido.
c) Puede producir broncodilatación e insomnio.
d) Inhibe la acción del GABA.

9. El intervalo de dosis ansiolítica de diazepam es:

a) 60-70 mg/día.
b) 40-80 mg/día.
c) 10-30 mg/día.
d) 90-100 mg/día.

10. ¿Cuál de los siguientes fármacos es un antidepresivo del grupo de los inhibidores de la recaptación de la serotonina?

a) Amitriptilina.
b) Amoxapina.
c) Maprotilina.
d) Fluoxetina.

11. Con relación a los fármacos antipsicóticos, ¿cuál de las siguientes opciones es correcta?

a) Actúan estimulando distintos tipos de receptores.
b) Algunos de ellos se presentan en forma de preparados de depósito.
c) La loxapina pertenece al grupo de los antipsicóticos atípicos.
d) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.

12. En el tratamiento de las epilepsias parciales uno de los fármacos de primera elección es:

a) Topiramato.
b) Vigabatrina.
c) Clobazam.
d) Ácido valproico.

13. ¿Cuál de los siguientes fármacos se administra en el tratamiento de la epilepsia?

a) Tiagabina.
b) L-dopa.
c) Carbidopa.
d) Ninguno de los fármacos anteriores se utiliza en el tratamiento de la epilepsia.

14. En la intoxicación por analgésicos narcóticos se administra:

a) Metadona.
b) Fentanilo.
c) Morfina.
d) Naloxona.

15. En el tratamiento farmacológico preventivo de alteraciones gastrointestinales provocadas por AINE se puede utilizar:

a) Misoprostol.
b) Diclofenaco.
c) Diflunisal.
d) Sulindaco.

16. ¿Cuál de los siguientes fármacos pertenece al grupo de los AINE inhibidores selectivos de COX2?

a) Indometacina.
b) Ketorolaco.
c) Diflunisal.
d) Celecoxib.

17. La dosis máxima al día para adultos de paracetamol es:

a) 8.000 mg.
b) 800 mg.
c) 4.000 mg.
d) 400 mg.

18. Con relación a los antiinflamatorios esteroideos (glucocorticoides):

a) Los naturales se sintetizan en la médula suprarrenal.
b) Todos los glucocorticoides tienen efecto mineralocorticoide.
c) Actúan induciendo la síntesis de proteínas celulares.
d) Aumentan la competencia inmunológica.

19. La administración conjunta de glucocorticoides con:

a) Diuréticos no ahorradores de potasio disminuye el riesgo de hipopotasemia.
b) Antiácidos aumenta la absorción de glucocorticoides.
c) Rifampicina disminuye el efecto de los glucocorticoides.
d) Antidiabéticos disminuye los requerimientos de estos últimos.

20. ¿Cuál de las siguientes opciones es correcta?

a) La colchicina es un fármaco corrector de la hiperuricemia.
b) La benziodarona actúa disminuyendo la eliminación de ácido úrico.
c) El alopurinol actúa inhibiendo la síntesis endógena de ácido úrico.
d) Ninguna es correcta.

21. ¿Cuál de las siguientes opciones, relacionada con los fármacos antihistamínicos H1, es correcta?

a) Son antagonistas competitivos de la histamina por los receptores H1.
b) La dexclorfeniramina es un antihistamínico de segunda generación.
c) De forma general, el efecto adverso más frecuente de los antihistamínicos H1 es el insomnio.
d) Ninguna es correcta.

22. ¿Cuál de los siguientes fármacos diuréticos pertenece al grupo de los ahorradores de potasio?

a) Clorotiazida.
b) Furosemida.
c) Clopamida.
d) Triamtereno.

23. ¿Cuál de las siguientes opciones respecto a la heparina es correcta?

a) Tiene efecto coagulante.
b) Se puede administrar por vía oral.
c) Puede producir como efecto secundario hemorragias.
d) Actúa activando distintos factores de la coagulación.

24. ¿Cuál de las siguientes opciones respecto al glucósido cardiotónico digoxina es correcta?

a) Sólo se administra por vía oral.
b) Nunca se administra como antiarrítmico.
c) La hipopotasemia aumenta el riesgo de intoxicación por digoxina.
d) Ninguna es correcta.

25. El fármaco inotrópico adrenérgico dopamina:

a) Posee acciones inhibidoras sobre receptores a y ß-adrenérgicos.
b) Produce efectos distintos dependiendo de la dosis.
c) Nunca se debe administrar en el tratamiento del shock.
d) Sólo se administra por vía oral.

26. ¿Cuál de los siguientes fármacos antiarrítmicos pertenece al subgrupo IC?

a) Amiodarona.
b) Quinidina.
c) Flecainida.
d) Sotalol.

27. Los fármacos bloqueantes de los canales del calcio:

a) Actúan facilitando la entrada de calcio al interior de la célula.
b) Producen vasoconstricción.
c) Su principal efecto adverso es la hipertensión.
d) Pueden tener efecto antiarrítmico, antihipertensivo y antianginoso.

28. Dentro del grupo de antihipertensivos de primer nivel se encuentran los fármacos:

a) Hipotensores centrales.
b) Vasodilatadores periféricos.
c) Diuréticos.
d) Ninguno de los anteriores.

29. No se deben administrar fármacos antihipertensivos del grupo de los ß-bloqueantes en pacientes hipertensos con la siguiente patología asociada:

a) Asma.
b) Gota.
c) Cardiopatía isquémica.
d) No hay inconveniente en administrar estos fármacos a pacientes con cualquiera de las patologías anteriores.

30. ¿Cuál de los siguientes fármacos pertenece al grupo de los hipolipemiantes inhibidores de la enzima HMG-Co A reductasa?

a) Colestiramina.
b) Alufibrato.
c) Sulodexida.
d) Simvastatina.

31. Uno de los efectos secundarios más frecuentes de la eritropoyetina, fármaco administrado fundamentalmente en el tratamiento de la anemia asociada con insuficiencia renal, es:

a) Hipotensión.
b) Broncoconstricción.
c) Depresión.
d) Hipertensión.

32. ¿Cuál de las siguientes opciones referentes a las soluciones no coloides o cristaloides es correcta?

a) Contienen agua e hidroxietilalmidón.
b) Se administran cuando las pérdidas de líquidos son mínimas y para prevenir o tratar el déficit de líquidos o electrolitos.
c) Las gelatinas pertenecen a este grupo.
d) Ninguna es correcta.

33. ¿Cuál de los siguientes fármacos pertenece al grupo de antiulcerosos inhibidores de la bomba de protones?

a) Cimetidina.
b) Sales de bismuto.
c) Sales de aluminio.
d) Omeprazol.

34. ¿Cuál de las siguientes opciones con relación a los fármacos antiácidos es cierta?

a) Los antiácidos no sistémicos son los menos utilizados en la actualidad.
b) Tienen una acción lenta y sostenida.
c) Generalmente presentan efecto rebote.
d) Aumentan la absorción oral de la digoxina.

35. ¿Cuál de los siguientes fármacos antieméticos es un antagonista de los receptores de la dopamina?

a) Ondansetrón.
b) Difenhidramina.
c) Granisetrón.
d) Metoclopramida.

36. Las cromonas son fármacos antiasmáticos:

a) Con un efecto antiinflamatorio más potente que los corticoides.
b) Reducen la liberación de mediadores de la inflamación.
c) No se pueden utilizar como preventivos del asma estacional.
d) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.

37. ¿Cuál de las siguientes opciones referidas al fármaco antitusígeno codeína es correcta?

a) Es un derivado de la cocaína.
b) Actúa a nivel central deprimiendo el centro de la tos.
c) No se absorbe por vía oral.
d) Puede producir como efecto adverso insomnio y diarrea.

38. ¿Cuál de las siguientes opciones sobre la insulina es correcta?

a) Es el tratamiento farmacológico fundamental de la diabetes mellitus (DM1).
b) Siempre se administra por vía intravenosa.
c) Puede producir como efecto adverso hipoglucemia.
d) a y c son correctas.

39. ¿Cuál de los siguientes antidiabéticos orales pertenece al grupo de las sulfonilureas?

a) Buformina.
b) Acarbosa.
c) Rosiglitazona.
d) Glipizida.

40. De las siguientes opciones sobre las vacunas, ¿cuál es correcta?

a) Producen inmunidad pasiva.
b) Si están compuestas por gérmenes muertos o inactivados no suelen necesitar dosis de recuerdo.
c) Están contraindicadas en caso de reacción anafiláctica a dosis previas.
d) Antes de administrar una vacuna no es necesario realizar una anamnesis prevacunal.

41. ¿Cuál de los siguientes antibióticos pertenece al grupo de los macrólidos?

a) Penicilina G.
b) Doxiciclina.
c) Minociclina.
d) Eritromicina.

42. ¿Cuál de los siguientes antibióticos pertenecen al grupo de los aminoglucósidos?

a) Polimixina.
b) Tetraciclina.
c) Amoxicilina.
d) Neomicina.

43. ¿Cuál de los siguientes factores aumenta el riesgo de aparición de resistencia bacteriana a antibióticos?

a) Intervalos cortos entre dosis.
b) Dosis bajas que no alcanzan niveles plasmáticos terapéuticos.
c) Uso injustificado de antibióticos.
d) b y c son correctas.

44. ¿Cuál de los siguientes fármacos antivíricos es un inhibidor de la transcriptasa inversa?

a) Saquinavir.
b) Ritonavir.
c) Indinavir.
d) Zidovudina.

45. ¿Cuál de las siguientes recomendaciones sobre el uso de fármacos antirretrovirales en el tratamiento del SIDA es adecuada?

a) Retrasar lo más posible el tratamiento farmacológico.
b) Utilizar asociaciones de antirretrovirales.
c) Administrarlos siempre por vía intravenosa.
d) Ninguna recomendación anterior es adecuada.

46. ¿Cuál de las siguientes opciones respecto al fármaco griseofulvina es correcta?

a) Es un antifúngico.
b) Nunca desarrolla resistencias.
c) Sólo se puede administrar por vía intravenosa.
d) Ninguna de las afirmaciones anteriores es correcta.

47. ¿Cuál de los siguientes fármacos no pertenece al grupo de los antisépticos y desinfectantes?

a) Ácido acético.
b) Formaldehído.
c) Glutaraldehído.
d) Ácido épsilon-aminocaproico.

48. ¿Cuál de las siguientes características no es atribuible a los fármacos antineoplásicos?

a) Estrecho margen terapéutico.
b) Si se administran por vía intravenosa hay que evitar la extravasación.
c) Muy tóxicos.
d) No inducen la aparición de resistencias.

49. ¿Cuál de los siguientes antineoplásicos pertenece al grupo de los antagonistas de estrógenos?

a) Flutamida.
b) Buserelina.
c) Megestrol.
d) Tamoxifeno.

50. Si se produce extravasación de un citostático:

a) Se debe continuar con la administración del fármaco.
b) Hay que suspender inmediatamente la administración.
c) Es necesario extraer unos 5 ml de sangre de la vía para obtener parte del fármaco.
d) b y c son correctas.

RESPUESTAS COMENTADAS

A continuación se muestran las respuestas a cada pregunta y una breve justificación. Se incluye entre paréntesis el número del capítulo donde se puede encontrar más información.

1. d) Los fármacos se deben administrar al paciente correcto, a la dosis y en los intervalos de tiempos adecuados, registrar los datos referidos a la administración y evaluar la respuesta del paciente al fármaco (Capítulo 1).

2. b) La vía intravenosa es una vía muy rápida en la que se evita el proceso de absorción, ya que el fármaco se deposita directamente en la sangre. Por esta vía no se pueden administrar soluciones oleosas y es la vía de elección en casos de urgencia (Capítulo 2).

3. c) En un mismo individuo, la administración de un placebo puede producir modificaciones favorables (placebo sensibilidad), desfavorables (placebo negatividad) o ningún tipo de reacción (placebo resistencia), en función del contexto relacional y situacional en el que se encuentre (Capítulo 3).

4. c) Las reacciones adversas previsibles suelen tener un mecanismo de acción conocido, son predecibles, tienen una frecuencia de aparición elevada u suelen ser leves y dependientes de la dosis (Capítulo 4).

5. b) La adrenalina es un fármaco simpaticomimético agonista de receptores α y ß adrenérgicos (Capítulo 5).

6. b) Algunos fármacos parasimpaticolíticos, como la pilocarpina, presentan cierto grado de selectividad actuando preferentemente sobre receptores muscarínicos (Capítulo 6).

7. b) El halotano, al igual que el resto de los anestésicos halogenados, puede producir como efecto adverso hepatotoxicidad (Capítulo 7).

8. b) El tiopental es un anestésico intravenoso perteneciente al grupo de los barbitúricos. Es muy liposoluble, por lo que atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica produciendo un inicio de acción rápido (Capítulo 7).

9. c) El diazepam es una benzodiacepina de acción larga con un intervalo de dosis situado entre 10 y 30 mg al día (Capítulo 8).

10. d) La fluoxetina es un fármaco antidepresivo del grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina. El resto de los fármacos pertenecen a los grupos de antidepresivos tricíclicos o heterocíclicos (Capítulo 9).

11. b) Existen preparados de depósito de algunos antipsicóticos como zuclopentixol, flufenazina y pitpotiazina. Estos preparados tienen especial interés en pacientes reacios a tomar la medicación por vía oral (Capítulo 10).

12. d) Clobazam, topiramato, vigabatrina y tiagabina suelen ser fármacos de segunda elección en el tratamiento de las epilepsias parciales, mientras que el ácido valproico, la fenitoína, la gabapentina y la lamotrigina son fármacos de primera elección (Capítulo 12).

13. a) La L-dopa se administra asociada a carbidopa en el tratamiento del párkinson. La tiagabina es un fármaco antiepiléptico que actúa aumentando la concentración del neurotransmisor GABA (Capítulo 13).

14. d) La administración de naloxona por vía intravenosa revierte los efectos producidos en la intoxicación por narcóticos (Capítulo 14).

15. a) El misoprostol es un fármaco antiulceroso especialmente efectivo como preventivo en úlceras inducidas por AINE (Capítulo 15).

16. d) El celecoxib es un AINE inhibidor selectivo de COX2 (Capítulo 15).

17. c) La dosis máxima al día en adultos del paracetamol es de 4.000 mg (Capítulo 15).

18. c) Los efectos de los glucocorticoides son debidos a la estimulación de la síntesis de proteínas celulares (Capítulo 16).

19. c) La administración de glucocorticoides con fármacos como barbitúricos, fenitoína y rifampicina que pueden comportarse como inductores enzimáticos disminuye el efecto de los glucocorticoides (Capítulo 16).

20. c) El alopurinol actúa inhibiendo la síntesis de ácido úrico por bloqueo competitivo de la enzima xantinoxidasa que interviene en la formación de ácido úrico endógeno a partir de bases púricas (Capítulo 17).

21. a) Los antihistamínicos H1 actúan antagonizando o bloqueando de forma competitiva los receptores H1 a los cuales se une la histamina (Capítulo 18).

22. d) El triamtereno es un diurético ahorrador de potasio, ya que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en el ámbito de los túbulos renales (Capítulo 19).

23. c) El efecto secundario más frecuente e importante de la heparina es el sangrado. El riesgo de hemorragia es proporcional a la dosis total de heparina administrada (Capítulo 20).

24. c) Algunos de los factores que aumentan el riesgo de intoxicación por digoxina son: hipopotasemia, hipotiroidismo y administración conjunta con fármacos diuréticos no ahorradores de potasio (Capítulo 21).

25. b) Los efectos de la dopamina varían en función de la dosis administrada, a dosis bajas produce vasodilatación, a dosis medias provoca efecto inotrópico positivo y vasodilatación o vasoconstricción, y a dosis altas produce vasoconstricción (Capítulo 21).

26. c) La flecainida pertenece al subgrupo IC de antiarrítmicos. Los fármacos de este grupo son los de mayor eficacia bloqueante de los canales del ion sodio, disminuyen la conducción y no modifican la duración del potencial de acción de forma significativa (Capítulo 22).

27. d) Los fármacos bloqueantes de los canales del calcio inhiben la entrada de calcio al interior de la célula, provocan vasodilatación, producen como efecto adverso hipotensión y pueden tener efecto antiarrítmico, antihipertensivo y antianginoso (Capítulo 23).

28. c) Los fármacos diuréticos son antihipertensivos de primer nivel junto con otros fármacos como los IECA, los bloqueantes de los canales del calcio o los antagonistas de los receptores de la angotensina II (Capítulo 24).

29. a) Los antihipertensivos del grupo de los ß-bloqueantes no se deben administrar a pacientes con asma como patología asociada, ya que pueden producir broncoconstricción (Capítulo 24).

30. d) La simvastatina inhibe de forma competitiva la enzima HMG-CoA reductasa que interviene en el proceso de síntesis de colesterol endógeno (Capítulo 25).

31. d) Los efectos secundarios más frecuentes de la eritropoyetina son: hipertensión arterial, cefaleas, náuseas y vómitos (Capítulo 26).

32. b) Las soluciones no coloides o cristaloides son líquidos que contienen agua, electrolitos y/o azúcares en diferentes proporciones. Se administran cuando las pérdidas de líquidos son mínimas y para prevenir o tratar el déficit de líquidos o electrolitos (Capítulo 27).

33. d) El omeprazol es un antiulceroso que actúa inhibiendo de forma irreversible la bomba de protones, principal mecanismo secretor de ácido a nivel gástrico, lo que conduce a la inhibición de la secreción ácida de forma directa (Capítulo 28).

34. b) Los antiácidos no sistémicos son los más utilizados actualmente. Generalmente no producen efecto rebote, disminuyen la absorción oral de fármacos como la digoxina y su acción es lenta y sostenida (Capítulo 28).

35. d) La metoclopramida es un antiemético que actúa bloqueando receptores dopaminérgicos. El ondansetrón y el granisetrón bloquean receptores serotoninérgicos y la difenhidramina bloquea los receptores para la histamina (H1) (Capítulo 29).

36. b) Las cromonas son fármacos empleados en el tratamiento del asma por si efecto antiinflamatorio, son menos potentes que los corticoides, se pueden utilizar en el tratamiento preventivo del asma estacional y actúan reduciendo la liberación de mediadores de la inflamación (Capítulo 30).

37. b) La codeína es un derivado de la morfina que actúa a nivel central. Se absorbe bien por vía oral y puede producir como efectos adversos, entre otros, depresión respiratoria, sedación, náuseas, vómitos, somnolencia y estreñimiento (Capítulo 31).

38. d) La insulina es el tratamiento fundamental de la DM1 y puede producir como efecto adverso hipoglucemia. Se administra fundamentalmente por vía subcutánea, la vía intravenosa se reserva para casos especiales. Sólo se pueden administrar por vía intravenosa los preparados farmacológicos de insulina transparentes como los de insulina regular o soluble (Capítulo 32).

39. d) La glipizida es un antidiabético oral del grupo de las sulfonilureas. La buformina pertenece al grupo de las biguanidas. La acarbosa, al de los inhibidores de α-glucosidasa; y la rosiglitazona, al de las tiazolindionas (Capítulo 32).

40. c) Las vacunas son fármacos que inducen inmunidad activa, siendo muy importante realizar una anamnesis prevacunal para establecer si el individuo tiene alguna contraindicación temporal o permanente como, por ejemplo, reacciones anafilácticas a dosis previas (Capítulo 36).

41. d) La eritromicina es un antibiótico macrólido. La penicilina G pertenece al grupo de los antibióticos ß-lactámicos y la doxicilina y la minociclina son antibióticos del grupo de las tetraciclinas (Capítulo 37).

42. d) La neomicina es un antibiótico aminoglucósido. La tetraciclina, como su nombre indica, pertenece al grupo de las tetraciclinas y la amoxicilina es un antibiótico ß-lactámico (Capítulo 37).

43. d) Dosis bajas que no alcanzan niveles plasmáticos terapéuticos y el uso injustificado de antibióticos, por ejemplo en infecciones víricas, facilitan la aparición de resistencia bacteriana a los antibióticos (Capítulo 37).

44. d) Los fármacos antivíricos del grupo de los inhibidores de la transcriptasa inversa como la zidovudina fueron los primeros fármacos empleados en el tratamiento del SIDA (Capítulo 39).

45. b) La utilización de asociaciones de antirretrovirales ha permitido mejorar el tratamiento del SIDA. Éste debe iniciarse lo antes posible (Capítulo 39).

46. a) La griseofulvina es un fármaco antifúngico que desarrolla fácilmente resistencias. Se administra por vía oral (Capítulo 40).

47. d) El ácido épsilon-aminocaproico es un fármaco del grupo de los antifibrinolíticos, el resto son fármacos pertenecientes al grupo de antisépticos y desinfectantes (Capítulo 41).

48. d) Los fármacos antineoplásicos tienen un estrecho margen terapéutico, si se administran por vía intravenosa hay que evitar la extravasación y son fármacos muy tóxicos, pudiendo aparecer los efectos adversos antes que los terapéuticos. Las células tumorales pueden ser resistentes a la acción de los antineoplásicos, como las bacterias a los antibióticos, pudiendo ser la resistencia de dos tipos: natural o adquirida durante el tratamiento farmacológico (Capítulo 42).

49. d) El tamoxifeno pertenece al grupo de fármacos antineoplásicos antagonistas de estrógenos (Capítulo 42).

50. d) Cuando se produce la extravasación de un citostático hay que suspender inmediatamente la administración sin retirar la vía. A continuación se extraen unos mililitros de sangre para obtener parte del fármaco extravasado (Capítulo 42).

ÍNDICE ANALÍTICO

A

Abacavir 441
Abciximab 235
Absorción sistémica 491-495
Acarbosa 346-348
Acebutol 98
Aceclidina 495
Aceclofenaco 182, 186
Aceites esenciales 333
Acenocumarol 237, 238
Acetazolamida 222, 227, 496, 497
Acetilcolina 102-104
Acetilespiramicina 423
Acetilsalicilato de lisina 182, 186
Acexamato de zinc 306
Aciclovir 441, 443, 483, 494
Ácido/s
- acético 445, 457
- acetilsalicílico (AAS) 184, 185, 187-189, 234, 235
- araquidónico 182, 187
- ascórbico 377, 378
- benzoico 455
- bórico 455
- clavulánico 410, 412, 416
- clofíbrico 282, 283
- cromoglícico 493
- épsilon-amino-caproico 233, 234
- etacrínico 220, 221
- fólico 290, 292, 377, 381, 382
- fusídico 482
- grasos poliinsaturados (Ω3) 285
- láctico 455
- mefenámico 182, 186
- nalidixico 430, 431, 433, 434
- nicotínico 282, 285, 377, 379
- oxolínico 430, 431
- pantoténico 377, 379, 380
- pipemídico 431, 433, 434
- salicílico 186, 187, 484, 485
- tranexámico 234
- valproico 155, 157, 158, 160

Actinomicina D 465
Adapaleno 486
Ademetionina 316
Adenosina 253, 257, 258
Administración, vías de 53, 58, 63
ADN-girasa 494
Adrenalina 93, 94
Agentes osmóticos 495
Agonistas adrenérgicos 495, 496, 498
AINE, antiinflamatorios no esteroideos 182, 184-190
Alcohol
- etílico 455, 458
- isopropílico 455, 458
- polivinílico 497

Aldesleukina 468
Alemtuzumab 468
Alfacalcidiol 374
Aloe 314
Alopurinol 204-206
Alprazolam 121
Alprenolol 265
Altrenamina 465
Amantadina 441, 443
Amantadita 164
Ambroxol 334
Amikacina 419, 420
Amilorida 221, 224, 226
Aminoglucósidos 493, 498
Aminoglutetimida 467, 468
Amiodarona 253, 256-258
Amitriptilina 127
Amisulprida 137
Amlodipino 264
Amoxapina 127
Amoxicilina 410-413, 416
Ampicilina 411, 413, 416
Analgésicos
- narcóticos 171-179

Anastrozol 467
Andrógenos 352-355, 359
Anemia
- ferropénica 290, 291
- megaloblástica 290

Anestésicos 110-113, 115, 116, 187-190
- locales oftalmológicos 494

Anfetaminas 95, 96
Anfotericina B 447, 449-451
Angina
- de Prinzmetal, 262
- estable 262
- inestable 262, 263
- vasoespástica 264

Angioedema 212
Anhidrasa carbónica, inhibidores de la 495-498
Ansiolíticos 120-122
Antiagregantes plaquetarios 234, 235
Antianémicos 289-293
Antianginosos 261-267
Antiarrítmicos 253-258
Antibióticos
- aminoglucósidos 418, 419, 425
- ß-lactámicos 414, 416, 418, 420
- glucopeptídicos 420
- polipeptídicos 420, 425

Anticoagulantes orales 234, 235, 237
Anticolinérgicos 492, 498, 500
Antidiabéticos
- orales 340, 341, 345-348

Antieméticos 312, 313
Antiepilépticos 154-156, 158-160
Antifibrinolíticos 234
Antifúngicos 446
Antiglaucomatosos 495, 497, 500
Antihipertensivos 269-279
Antihistamínicos oftálmicos 493
Antimicóticos 446
Antimicrobianos 490
Antimuscarínicos 492
Antineoplásicos 461, 473
Antiparkinsonianos 164
Antiprogestágenos 356
Antisépticos 453-459
Antitusígenos 332
Antiulcerosos 303-308
Antivirales 439, 441, 443
Antivíricos 494
Aprindina 253
Aproclonidina 496
Aripiprazol 137
Aspergillus 498

Atazanavir 441
Atenolol 98, 255, 256, 265, 266
Atorvastatina 282
Atracurio 111, 114, 115
Atropina 104
Azatadina 210-212
Azelastina 210, 211
Azitromicina 423
Aztreonam 411, 418

B

ß-bloqueantes 265, 266, 495-497
ß-lactamasas 414-416
Bacampicilina 416
Beclometasona 197, 481
Behçet, síndrome de 205
Benazepilo 272
Bencilpenicilina 410-415
Benorilato 185
Benserazida 164
Benzalconio 458
Benzbromarona 204, 206
Benzetonio 493
Benziodarona, 204, 206
Benzocaína 493
Benzonatato 332
Benztropina 104
Betametasona 197, 480, 481, 493
Betanecol 102
Betaxolol 496
Bevacizumab 469
Bezafibrato 282-284
Bisacodilo 314
Blefaritis 493, 394, 496, 500
Bleomicina 465, 466, 471
Bloqueantes
- ß-adrenérgicos 271, 272, 495-497
- ß2-adrenérgicos 271, 272
- de los cendes de calcio 264

Bicalutamida 467
Bicarbonato sódico 297, 298
Bifonazol 447, 483
Biotina 377, 380, 381
Biperideno 104, 164, 166
Bisacodilo 314
Bisoprolol 98
Bornaprina 164
Bortezomib 470
Brea de hulla 484
Bretilio 256-258
Brivudina 441
Bromazepam 121
Bromhexina 334
Bromocriptina 136, 164, 165
Bromuro
- de ipratropio 104, 324, 326

Budesonida 187, 325, 326
Budesonida 325, 326
Bumetanida 220-222
Bupivacaína 111
Buprenorfina 173, 174
Buserelina 467
Buspirona 122
Busulfan 465
Butilbromuro de escopolamina 104

C

Cabergolina 164
Calamina 486
Calcifediol 373, 374
Calcio, antagonistas del 271, 276
Calcipotriol 484
Calcitriol 372-375
Cámaras de inhalación 328
Camazepam 121
Candesartán 273
Candida 498
Canreonato de potasio 225
Capecitabina 465
Carbacol 102
Carbamazepina 155, 157-159
Carbasalato cálcico 234
Carbidopa 164
Carbimazol 362, 366, 367
Carboplatino 465, 466
Carboximetilcisteína 334
Carmustina 465, 471
Carteolol 98
Carvedilol 98, 272
Cáscara sagrada 314
Caspofungina 447, 450
Cataratas subcapsulares 492
Cefaclor 410, 417, 418
Cefadroxilo 410, 417, 418
Cefalexina 412, 417, 418
Cefalosporinas 411, 412, 414-418, 425
Cefalotina 417, 418
Cefapirina 417, 418
Cefazolina 412 417, 418
Cefepima 417, 418
Cefixima 417, 418
Cefminox 418
Cefonicida 418
Cefotaxima 411, 412, 417, 418
Cefoxitina 411, 412, 418
Cefpodoxima proxetilo 411, 417, 418
Cefprozilo 410, 417, 418
Cefradina 417, 418
Ceftazidima 411, 412, 417, 418
Ceftibuteno 417, 418
Ceftriaxona 411-413, 417, 418
Cefuroxima 410-412, 417, 418
- axetilo 410, 417, 418

Celecoxib 182, 186
Celiprolol 98
Cetirizina 210, 211
Cetrimida 458
Cetuximab 469
Cianocobalamina 292
Ciclofosfamida 465
Ciclooxigenasa 182
Ciclopéjicos 492
Ciclopentolato 104
Ciclopirox 483, 484, 486
Ciclopiroxolamina 447
Cilazaprilo 272
Cimetidina 304-306
Cinetosis 212
Cinitaprida 313
Ciprofloxacina ótica 498
Ciprofloxacino 430, 436
Ciproheptadina 211, 212
Cisatracurio 111, 115
Cisplatino 465, 466
Citalopram 127
Citarabina 465, 466, 471
Citocromo P450 188
Citostáticos 463-473
Cladribina 465
Claritromicina 410, 423
Clemastina 211
Clindamicina 412, 423, 485-487
Clobazam 121, 155, 156, 159
Clobetasol 480, 481
Clobetasona 481, 492
Clometiazol 122
Clomipramina 127, 128
Clonidina 96, 274
Cloperastina 332
Clopidogrel 235
Clorambucilo 465

Cloraminas 456
Cloranfenicol 408, 411, 412, 414, 423-425, 493, 494, 498
Clordiazepóxido 121
Clorhexidina 455, 456, 458
Cloro 456
Cloróforos 455, 456
Clorotiazida 223
Clorpromazina 134-136, 313
Clorpropamida 346
Clortalidona 222-224
Clortetraciclina 494
Clortrimazol 447, 450
Cloruro
- cálcico 297, 298
- potásico 297, 298

Clotiazepam 121
Cloxacilina 416
Clozapina 134, 136, 137
Cobalamina 377
Codeína 174-176, 332, 333
Colchicina 204, 206
Colchicum autumnale 204
Colecalciferol 371-374
Colestipol 282
Colestiramina 282, 283
Colistina 410
Conducto
- de Schlemm 495
- nasolacrimal 495

Conjuntiva 490, 493, 494, 496, 497, 500
Conjuntivitis alérgicas 492
Coriza 212
Coroiditis 492
Corticotropina 194, 195, 362, 363, 367
Cortisol 194, 195, 197, 198
Cotrimoxazol 430, 431, 433, 434
Cresoles 455, 457
Cromoglicato 210
- disódico 325

Cushing, síndrome de 198

D

Dacarbazina 465
Daunorubicina 465, 471
Deflazacort 198
Delaprilo 272
Delavirdina 441
Demeclociclina 422
Denominación Común Internacional 24, 42, 43
Dermatitis atópica 212
Desinfectantes 453-459
Desmopresina 363, 367
Desogestrel 356, 357
Desoxicortona 194, 197
Desoxirribonucleasa 334
Detaxtrano 282
Dexametaxona 197, 198, 481, 492
Dexclorfeniramina 211, 486
Dextranos 297
Dextrometorfano 332, 333
Dextropropoxifeno 174, 175
Dextrosa 297-299
Diazepam 121
Diazóxido 274-276
Dicitratobismutato tripotásico 307
Diclofenaco 182, 185-187, 189, 205, 493
Didanosina 441
Difenhidramina 211
Difenilhidantoína 155
Diflucortolona 481
Diflunisal 182, 185, 186
Digoxina 244-246
Dihidrocodeína 332, 333
Dihidropiridinas 264, 265, 273
Dilatación pupilar 492
Diltiazem 253, 257, 264, 265, 271, 273
Dimenhidrinato 211, 212
Dimetindeno 486
Dimeticona 316
Dipiridamol 234
Dipivefrina 495, 496, 500
Disopiramida 253, 254, 258
Diuréticos 271, 273, 274, 276
Dobutamina 95, 247
Docetaxel 467
Domperidona 312, 313
Donepezilo 102, 103, 144-146, 148
Dopamina 93, 95, 97, 246, 247
Dorzolamida 496, 497
Dosmalfato 304, 306
Doxazosina 98, 272
Doxepina 127
Doxiciclina 410, 413, 422, 423
Doxilamina 122, 123, 302
Doxorubicina 465
Droperidol 111, 113

E

Ebastina 211
Econazol 447
Ecotiofato 102
Edofronio 102, 103, 144
Efavirenz 441
Emprenavir 441
Emtricitabina 441
Enalaprilato 273, 276
Endoftalmitis 492, 493, 500
Enoxaparina 236
Entacapona 164
Envases monodosis 490
Epiescleritis 492
Epinefrina 93
Epirubicina 465, 471
Eprosartan 273
Ergometrina 97
Ergotamina 97
Eritromicina 410-413, 422, 423
Eritropoyetina 290, 292, 293
Ertapenem 418
Escleritis 492
Escopolamina 103, 104, 312
Esmolol 98, 276
Esomeprazol 304-306
Especialidad/es farmacéutica/s
- genérica (EFG) 42, 43
- publicitarias (EFP) 38

Espectinomicina 420
Espiramicina 420
Espironolactona 221, 222, 224, 225
Estafiloquinasa 233
Estatinas 282, 284, 285
Estavudina 441
Estimulantes $ß_2$-adrenérgicos 324-326
Estradiol 352, 354-356, 359
Estramustina 465, 471
Estreptomicina 419, 420
Estreptoquinasa 233, 234
Estriol 354
Estrógenos 352, 354-356, 359
Estrona 354
Etinilestradiol 357, 358
Etomidato 113
Etonogestrel 357
Etopósido 465, 466
Etoricoxib 182, 186
Etosuximida 82, 156, 157
Exemestano 467, 468

Expansores plasmáticos 296, 297
Expectorantes 332-334
Extrasístoles ventriculares 252, 257
Ezetimiba 282, 286

F

Factor PP 377
Famotidina 304, 305
Farmacocinética 52, 63
Farmacodinamia 66, 74
Farmacorresistencia 39, 40, 48
Fármacos tópicos 489, 490, 500
Farmacovigilancia, programas de 497, 500
Felodipino 264
Fenazona 499
Fenilbutazona 182, 186
Fenilefrina 492
Fenitoína 155-157, 159, 160, 253, 254
Fenobarbital 155-160
Fenofibrato 282-284
Fenol 457, 458
Fenotiazinas 497, 498, 500
Fenoxibenzamina 98
Fenoximetilpenicilina 413, 415
Fentanilo 111-113, 174
Fentolamina 97, 98
Fexofenadina 211
Fibrato/s 283, 285
Fibrilación
- auricular 252, 257
- ventricular 252, 258

Fibrinolíticos 232-234
Fitomenadiona 376, 377
Fisostigmina 102, 103, 105, 144
Flecainida 254, 255, 258
Floxuridina 465
Fluconazol 447, 448, 450, 451
Fludarabina 465, 466
Fludrocortisona 194, 197
Flufenazina 136
Fluidoterapia 295-299
Flumetasona 481
Flunitrazepam 121
Fluocinolona 480, 481
Fluocinónido 481
Fluocortina 481
Fluoresceína 497
Fluorocitosina 447, 449
Fluoxetina 127, 128
Flurazepam 121
Flurbiprofeno 185
Flutamida 467
Fluticasona 197, 325
Flutrimazol 483
Fluvastatina 282
Fluvoxamina 127
Folcodina 332
Formaldehído 455, 456
Fosaprenavir 441
Foscarnet 441, 443
Fosfosal 182, 185
Fosinopril 272
Frángula 314
Fulvestant 467, 468
Fungizona 498
Furosemida 220-222, 224

G

Gabapentina 155, 156
Galantamina 102, 144, 147, 148
Ganciclovir 441, 443
Gelatinas 297
Gemfibrozilo 282-285
Gencitabina 465
Gentamicina 419, 420, 482, 493, 498
Gestodeno 357
Gestonorona 356
Glaucoma 495-500
Glibenclamida 346
Glicacida 346
Glicerina 314
Glimepirida 346
Glipentida 346
Glipizida 346
Gliquidona 346
Glucocorticoides 492, 493, 497, 500
Gluconato cálcico 297, 298
Glucósidos cardiotónicos 244, 246
Glutaraldehído 455, 456, 458
Goserelina 467
Gotas óticas 490, 497, 500
Granisetrón 312, 313
Griseofulvina 447, 448, 451

H

Halazepam 121
Haloperidol 135, 136, 312, 313
Halotano 111, 112
Heparina 235, 236
Hexaclorofeno 457
Hidralazina 246, 271, 274-276
Hidroclorotiazida 222-224
Hidrocortisona 480, 481
Hidroxicina 211
Hidroxiurea 465
Hidroxietilalmidón 297
Hidroxiprogesterona 356
Hierro 290, 291, 293
Hipnóticos 120-122
Hipolipemiantes 282, 283, 286
Hipotensores centrales 271
Histamina 210, 212
Homatropina 104, 492, 500
Hormona/s
- antidiurética 362, 363, 367
- hipofisiarias 361-365, 367
- tiroideas 361, 362, 365-367

I

Ibritumomab tiuxetano 469
Ibuprofeno 182, 186, 187, 189, 190, 205
Idarubicina 465
Idoxuridina 441
Ieca 271, 272, 276
Ifosfamida 465, 471
Imatinib 470
Imipenem 410-413, 418
Imipramina 127, 128
Indapamida 223, 224
Indinavir 441
Indometacina 182, 186, 189, 205, 493, 498
Inhaladores
- en cartucho presurizado 325, 328
- de polvo seco 328

Inhibidores
- de la fosfodiesterasa 248
- de la proteasa 441, 443
- de la transcriptasa inversa 441, 443

Inmunoglobulinas
- antihepatitis B 403
- antirrábica 404
- antitetánica 404
- inespecíficas 403

Inotrópicos 243-249
Insulina
- aspart 342
- lispro 342

Interferones 441, 443
Inyección, técnica de en "Z" 291, 293
Ipratropio 104
Irbesartán 273
Irinotecan 465, 466, 471
Isoflurano 112
Isofluorato 102
Isoprenalina 493
Isoproterenol 93-95
Isosorbida/e
- dinitrato de 262, 263
- mononitrato de 262, 263

Isotretinoína 485, 487
Itraconazol 213, 447, 448, 450, 451

J

Josamicina 423

K

Kanamicina 419
Ketoconazol 447-451
Ketoprofeno 182, 186
Ketorolaco 182, 186, 189

L

Labetalol 98, 272, 275
Lactitol 314
Lactulosa 314
Lamivudina 441
Lamotrigina 155, 156, 158
Lansoprazol 304, 305
Latanoprost 496
Laurilsulfato sódico 499
Letrozol 467, 468
Leuprorelina 467
Levobunolol 496
Levocabastina 211, 493
Levocetirizina 211
Levodopa 164-166
Levofloxacino 431
Levomepromazina 135, 136
Levonorgestrel 357, 358
Levosimendan 248
Levotiroxina 365-367
Lidocaína 111, 116, 253, 254, 257, 258, 332
Lincomicina 423
Lincosánidos 408, 422, 423, 425
Linestrenol 355, 356
Lisonipril 272
Lisurida 165
Litio, carbonato de 126, 130
Lofepramina 127
Loperamida 315
Lopinavir 441
Loratadina 211
Lorazepam 121
Lormetazepam 121
Losartán 273
Lovastatina 282, 284
Loxapina 135

M

Macrólidos 422, 423, 425
Malatión 102
Maprotilina 127
Meclizina 312
Mecloretamina 465, 471
Medroxiprogesterona 356, 467
Megestrol 467
Melfalán 465
Meloxicam 182, 186
Memantina 144, 148, 149, 150
Menadiona 376, 377
Meperidina 176
Mepindolol 255
Mepivacaína 111, 116
Mequitazina 211
Meropenem 418
MESNA, mercaptoetan-sulfonato sódico 334
Mesterolona 352, 353
Metacolina 102
Metadona 174, 175, 177
Metamizol 182, 186-188
Metampicilina 416
Metformina 346-348
Metilcelulosa 314
Metildigoxina 244, 245
Metildopa 96, 274
Metilergometrina o metilergonovina 97
Metilfenidato 95
Metilprednisolona 197, 198, 325, 481
Metixeno 164
Metoclopramida 312, 313
Metoprolol 98, 255, 256, 265, 266, 272
Metotrexato 465, 466
Mexiletina 254
Mianserina 127
Miconazol 447, 450, 483
Midecamicina 423
Midriasis 492, 498
Midriáticos 492, 495, 500
Mifepristona 356
Miglitol 346, 347
Milrinona 248
Minociclina 421, 422
Minoxidil 274
Mirtazepina 127
Mitomicina 465, 471
Mivacurio 111, 115
Mizolastina 211
Mocoblemida 129
Mometasona 481
Morfina 173-177
Moxifloxacino 430, 431, 435
Mucolíticos 332-334
Mupirocina 482

N

N-acetilcisteína 188, 191, 334
Nabumetona 182, 186
Nadolol 98, 255, 256, 272
Nafarelina 467
Nafazolina 492
Naftifina 483, 484
Naloxona 175-177
Naltrexona 175
Nandrolona 352, 354
Naproxeno 182, 186, 187, 205
Nateglinida 346, 347
Nebivolol 98
Nedocromil 325, 326
Nedocromilo 493
Nelfinavir 441
Neomicina 419, 493, 498
Neostigmina 102, 144
Nevirapina 441
Niacina 377, 379
Nicardipino 264, 273, 276
Nifedipino 264, 265
Nistatina 447, 450, 483, 484
Nitratos 262-2645, 266
Nitrazepam 121
Nitrodipino 264
Nitrofurantoína 428, 435
Nitrofurazona 455, 457, 482, 483
Nitroglicerina 262-264, 266, 276
Nitroprusiato sódico 274, 275
Nizatidina 304, 305
Noradrenalina 93, 95, 97
Norelgestromina 357

Noretisterona 355, 356
Norfloxacino 430, 431, 433, 434, 493, 494
Nortriptilina 127
Noscapina 332

O

Ofloxacino 430, 431, 433, 434
Oftalmia neonatal 494
Olanzapina 134, 136, 137
Omeprazol 304-306
Omoconazol 483
Ondansetrón 312, 313
Orfenadrina 104
Oseltamivir 441
Oxacepam 121
Oxaliplatino 465, 466
Oximetazolina 492
Oxitetraciclina 422, 494
Oxitocina 361, 362, 364, 365, 367
Oxitriptano 126, 129
Oxprenolol 98, 265

P

Paclitaxel 467
Pancuronio 111, 114, 115
Pantenol 379
Pantetina 379
Pantoprazol 304-306
Paracetamol 182, 184-188
Parafina 314
Parametasona 197, 198
Parasimpaticolíticos 492, 495
Parathión 102
Parecoxib 182
Paricalcitol 374
Paroxetina 127
Pefloxacino 430, 431, 433, 434
Pemetrexed 465
Penicilina
- G 415, 422
- V 415

Pentazocina 173, 174, 176
Péptido C 340
Perfenazina 135, 136
Pergolida 164, 165
Peróxido
- de benzoilo 486
- de hidrógeno 455, 457

Pilocarpina 102, 495, 496
Pimozida 135
Pinazepam 121
Pindolol 255, 256, 265
Pioglitazona 346, 348
Piperacilina 412, 413, 416
Pipotiazina 136
Pirazolonas 182, 184, 188
Piretanida 221
Piridostigmina 102, 144
Piridoxina 377, 380
Piroxicam 182, 186
Pivampicilina 416
Placebo 72-74
Plantago ovata 314
Polimixina 493, 498
- B 421

Polypodium leucotomos 484
Pomada oftálmica 490, 491, 493, 500
Potasio
- canreonato de 225
- carbonato de 499
- hidróxido de 499
- yoduro de 447

Povidona yodada 456, 458, 459
Pramipexol 165
Pravastatina 282, 284
Prazosina 98, 272
Prednicarbasona 481
Prednisolona 197, 198
Prednisona 197, 198, 325
Preparados
- oftalmológicos tópicos 490
- otológicos 490, 498, 500

Prilocaína 111, 116
Procaína 111, 116, 499
Procainamida 253, 254, 257, 258
Procarbazina 465
Prociclidina 104, 164
Progestágenos 352, 354-356, 359, 467, 468
Progesterona 352, 354-356, 359
Promestrieno 352
Prometazina 211, 212, 312, 486
Propafenona 253-255, 257, 258
Propanolol 98, 255-257, 265, 266, 272
Propantelina 104
Propiltiouracilo 362, 366, 367
Propofol 111, 113
Prostaciclinas 182, 187
Prostaglandinas 182, 493, 496
Prostigmina 102
Protamina, sulfato de 237
Pseudomonas aeruginosa 493, 498

Q

Quazepam 121
Queratitis 494-496, 500
Quetiapina 137
Quimioterápicos antinfecciosos 427, 429, 431, 433, 435, 437
Quinagolida 164
Quinidina 253, 254, 258
Quinipril 272
Quinolonas 494

R

Rabeprazol 304, 305
Raltitrexed 465
RAM, Reacciones adversas a medicamentos 78, 81
Ranipril 272
Ranitidina-citrato de bismuto 307
Repaglinida 346, 347
Reserpina 126, 271, 274
Resinas de intercambio iónico 282
Resorcinol 455, 457
Reteplasa 233
Retinol 371
Reye, síndrome de 188
Ribavirina 441, 443
Riboflavina 377, 379
Rifabutina 421
Rifamicina 421, 425
Rifampicina 421, 425
Rimantadina 441, 443
Rinorrea 211, 212
Risperidona 134, 136, 137
Ritonavir 441, 442
Rituximab 469
Rivastigmina 102, 103, 144, 146, 147
Rocuronio 111, 115
Ropirinol 165
Rosiglitazona 346, 348
Roxatidina 304
Roxitromicina 423
Ruibarbo 314
Rupatadina 211

S

Salbutamol 95, 324
Sales
- de aluminio 304, 306
- de bismito 304, 307
- de magnesio 304

Salicilamida 185, 187
Salicilatos 186-189
Salmeterol 324
Salsalato 185, 187
Saponinas 333
Saquinavir 441, 442
Sarín 102
SEFV, Servicio Español de Farmacovigilancia 85, 86
Selegilina 164-166
Sen 314
Sertaconazol 483, 484
Sertralina 127
Sevoflurano 111, 112
SIDA 440, 442, 443
Simeticona 316
Simpaticomiméticos 492, 495, 496, 498, 500
Simvastatina 282, 284
Sisomicina 420
Sistema nervioso simpático 492
Soluciones no coloides 296-298
Somatropina 362, 363
Sotalol 98, 253, 256-258, 265
Staphylococcus
- *aureus* 493
- *epidermidis* 493

Streptococcus 493
Succinilcolina o suxametonio 114
Sucralfato 304, 306
Sueros 297, 298
Sulbactam 410
Sulfacetamida 428
Sulfadiazina argéntica 428, 482
Sulfametazina 428
Sulfametoxazol 428, 436
Sulfametoxipiridazina 428
Sulfamidas 427-430, 436, 437
Sulfanilamida 428
Sulfasalacina 185, 187
Sulfinpirazona 234
Sulfisoxazol 428
Sulfodiazina argéntica 457
Sulfonamidas 333
Sulfasalazina 246
Sulindaco 182, 186, 205
Sulodexida 285
Sulpirida 135

T

Tabún 102
Tacalcitol 484
Talidomida 78
Tacrina 144, 145
Tamoxifeno 467 468
Taquicardia
- sinusal 257
- ventricular 252, 254, 258

Tazobactam 413, 416
Tegafur 465, 466
Teicoplanina 420
Telmisartan 273
Tenecteplasa 233
Tenipósido 465, 466
Tenofovir 441
Tenoxicam 182, 186
Teofilina 324, 326
Terazosina 272
Terbinafina 447, 450, 483, 484
Terbutalina 95, 324
Terfenadina 211, 212
Terlipresina 363, 367
Testosterona 352, 353, 356
Tetraciclina/s 408-414, 421, 422, 424, 493, 494, 498
Tetracosáctido 363, 367
Tetrazolina 492
Tetrazosina 98
Tiagabina 155, 156, 159
Tiamazol 362, 366, 367
Tiamina 377, 379
Tianfenicol 424
Tiaprida 135
Tibolona 354
Ticarcilina 416
Ticlopidina 234
Tietilperazina 313
Timolol 255, 496, 498
Tioconazol 447
Tioguanina 465, 466
Tiopental 111, 113
Tioridazina 497, 500
Tiratricol 365, 366
Tiroxina 365-367
Tobramicina 419
Tocainida 253, 254
Tocoferol 375, 376
Tolbutamida 346
Tolmetino 182
Topiramato 155, 156, 159
Topotecan 465, 466, 471
Torasemida 220, 221, 224
Toremifeno 467, 468
Toxicidad ocular 497, 498, 500
Tramadol 174, 175
Tranilcipromina 128, 129
Trastuzumab 469
Trazodona 127
Tremozolomida 465
Tretinoína 485-487
Triamcinolona 481
Triamtereno 221, 222, 226
Triazolam 121
Trifluoperazina 135
Trifluoridina 441
Trifluridina 494
Trihexifenidilo 104, 164, 166
Trimetoprim 428-430, 436, 437
Trimipramina 127
Tripsina 334
Triptorelina 467
Trisalicilato de colina 185
Triyodotironina 365, 366
Trofosfamida 465
Tromboxanos 182
Tropicamida 104, 492, 500
Tropisetrón 313

U

Úlceras corneales 492, 494, 497
Urapidilo 275
Uroquinasa 233
Uveítis 492, 495

V

Vaccinia 493
Vacuna/s
- antidiftérica 391
- antigripal 399
- antihepatitis B 398
- antimeningitis C 393

- antineumocócica 394
- antiparotiditis 396
- antipoliomielítica 397
- antirrábica 402, 404
- antirrubéola 397
- antisarampión 396
- antitetánica 391
- antitosferina 393
- antituberculosa 395
- BCG 468
- cólera 390, 395
- fiebre amarilla 402, 403
- fiebre tifoidea 394
- *Haemophilus influenzae* 394
- varicela 399

Vancomicina 420, 423, 425
Valsartán 273
Vasodilatadores periféricos 271
Vecuronio 111, 115
Velanfaxina 127
Verapamilo 253, 257, 258, 264, 265, 273
Viloxazina 127
Vigabatrina 155, 156, 159
Vinblastina 467, 471
Vincristina 467, 471
Vindesina 467, 471
Vinorelbina 467, 471
Vitaminas
- A 371
- B_1 370, 377-379
- B_2 377, 379
- B_3 377, 379
- B_5 377, 379
- B_6 377, 380
- B_8 377, 380
- B_9 377, 381
- B_{12} 290-292, 377, 381, 382,
- C 377, 378
- D 371-375, 378
- E 376
- K 376, 377

W

Warfarina 237

X

Xantinoxidasa 205
Xipamida 223

Y

Yodo 456
Yodóforos 455, 456

Z

Zafirlukast 324
Zalcitabina 441, 442
Zanamivir 441
Zidovudina 441, 442
Zinc, sulfato de 457
Ziprasidana 137
Zolpidem 121
Zoplicona 121
Zuclopentixol 135, 136

Enfermería 21

farmacología en enfermería

ISBN 978-84-95626-79-0